

Université Paris Descartes

Ecole Doctorale Frontières du Vivant – ED 474

Unité SOMmeil Vigilance Fatigue et Santé Publique VIFASOM EA 7330

**APPORT DES NOUVELLES TECHNOLOGIES DU SOMMEIL EN
REANIMATION MEDICALE, DANS L'EXPLORATION DE LA
MALADIE D'ALZHEIMER, DU SYNDROME D'APNEE DU
SOMMEIL ET EN CONDITIONS EXTREMES.**

**CONTRIBUTION OF NEW TECHNOLOGIES IN SLEEP MEDICINE
IN INTENSIVE CARE UNITS, IN ALZHEIMER EXPLORATION, IN
SLEEP APNEA SYNDROME AND IN EXTREMES CONDITIONS.**

THESE DE DOCTORAT

Présentée devant l'UNIVERSITE PARIS DESCARTES - PARIS V

Le 14 Janvier 2016

Par Maxime El Baz

Pour l'obtention du grade de

Docteur en NEUROSCIENCES

Membres du Jury

| | |
|------------|--|
| Directeur | Professeur Damien LEGER, PUPH, HDR Université Paris-Descartes |
| Rapporteur | Professeur Christian GUILLEMINAULT, Professeur de Neurologie, HDR, Université de Stanford, USA |
| Rapporteur | Docteur Didier LAGARDE, PhD, HDR, Institut de Recherche Biomédicale des Armées |
| Examineur | Professeur Philippe GAJDOS, PUPH, HDR, Université Saint Quentin en Yvelines |
| Examineur | Docteur Joëlle ADRIEN, PhD, HDR, Directeur Recherche INSERM |

Examineur Docteur Mounir CHENNAOUI, PhD, HDR, Institut de Recherche Biomédicale des Armées

Les progrès des connaissances scientifiques touchant au sommeil ont été particulièrement féconds aux cours des trois dernières décennies au point qu'il est aujourd'hui possible de parler de médecine du sommeil. Incontestablement, cette discipline se situe aux frontières de la technologie et de la médecine. Elle s'est principalement nourrie des avancées des technologies d'enregistrement parallèlement à celles de la connaissance en physiopathologie et en thérapeutique des troubles du sommeil. C'est aujourd'hui une discipline internationale à part entière avec sa recherche fondamentale, épidémiologique, clinique et technologique. Depuis 20 ans, chaque année sont publiés environ 500 articles scientifiques référencés pub Med touchant à la thématique du sommeil.

C'est dans le domaine technologique que les avancées ont été cependant les plus marquantes. En effet, les enregistrements ont été tout d'abord effectués sur des équipements analogiques utilisant du papier et de l'encre. Les premiers enregistrements réalisés à l'aide d'électroencéphalographes avaient des capacités réduites et une disponibilité limitée de chaînes de dérivations. Vers la fin des années 1980 et au début des années 1990, avec l'avènement des « nouvelles technologies de l'information » et la digitalisation des données apparaît la polysomnographie numérique et l'actimétrie. L'informatique inaugure une véritable révolution dans la technologie du sommeil.

Mon choix de sujet de thèse est en lien avec ma double compétence, de technicien du sommeil et d'ingénieur en bioengineering. Mais également, j'ai eu la formidable chance de me trouver à un moment charnière de l'évolution des technologies du sommeil. En effet, j'ai assisté en y participant activement à la transition entre les technologies anciennes et la naissance du numérique dans la technologie du sommeil. Ma rencontre avec le « monde du sommeil » remonte aux années 90, d'abord avec l'équipe du laboratoire du sommeil de Garches ; puis, au début des années 2000, au sein de l'équipe du Centre du Sommeil et de la Vigilance, Hôtel-Dieu de Paris. Dès le départ nous avons ressenti le besoin de créer une plateforme technologique pour évaluer et valider les nouveaux outils de diagnostic et de traitement des pathologies du sommeil.

Durant ma thèse, j'ai choisi de poursuivre cette expérience et la valider en tant qu'expert technologique de développer de nouveaux outils technologiques de diagnostic et de suivi de pathologies du sommeil.

Il n'est pas possible de comprendre la technologie du sommeil sans un bref rappel sur le sommeil normal et sur l'horloge biologique que j'aborderai en introduction.

Dans un premier chapitre, je développerai l'historique des technologies du sommeil en montrant comment la recherche et les principales découvertes physiopathologiques (le syndrome d'apnées du sommeil, les désordres circadiens) ont constitué le moteur du développement technologique. Nous

analyserons particulièrement l'évolution depuis la polysomnographie analogique à la polysomnographie numérique. Je développerai l'exemple précis de l'actimétrie, outil incontournable de l'analyse du temps de sommeil et des rythmes circadiens.

Le deuxième chapitre sera consacré à la mise en place et à l'analyse d'une nouvelle technologie miniaturisée de polysomnographie pour détecter les états de vigilance et de sommeil dans des conditions extrêmes chez le sujet sain et pathologique. En effet, nous aborderons la place de ces nouvelles technologies du sommeil dans la prise en charge des patients en soins intensifs, dans la maladie d'Alzheimer et dans le syndrome d'apnée du sommeil.

Puis, je développerai l'innovation qu'à constituer l'utilisation de technologies de télécommunication dans la surveillance de la pression positive continue et du suivi thérapeutique.

Enfin dans un dernier chapitre j'aborderai les innovations technologiques du sommeil, en analysant notamment la place de la « médecine du sommeil 2.0 » et en vous présentant « iSommeil » une nouvelle application e-Santé pour Smartphone que j'ai développé en partenariat avec l'équipe du Pr Damien LEGER du centre du sommeil et de la vigilance, Hôtel-Dieu de Paris.

La conclusion sera l'occasion d'envisager les perspectives de demain en technologie du sommeil en discutant l'importance d'une approche scientifique pour un développement d'outils pérennes et pertinents.

Les technologies du sommeil connaissent une révolution numérique à laquelle nous avons apporté une validation avec pour objectif une meilleure analyse des troubles du sommeil en Unité de Soins Intensifs, dans la maladie d'Alzheimer et dans l'évaluation de l'hypovigilance en vol de longue durée en milieu militaire.

Ainsi, nous avons évalué le temps de sommeil sur 24 heures en relation avec les nuisances sonores en soins intensifs. Cette évaluation a été réalisée à l'aide d'un nouveau polysomnographe l'Actiwave couplé à un polygraphe Nox T3 qui ont permis d'enregistrer les cycles du sommeil et les niveaux sonores sur les 24 heures dans une Unité de Soins Intensif. Nous avons montré que l'Actiwave est un outil performant pour enregistrer le sommeil dans de telles conditions. Combiné au Nox T3, il permet d'explorer l'impact des niveaux sonores sur la qualité et quantité du sommeil. Nous avons retrouvé un Temps Total de Sommeil médian de 6 heures par nuit et de 2,5 heures pendant la journée, la qualité de sommeil étant plus perturbée que sa quantité. Nous avons démontré que 60% des éveils intra-sommeil étaient associés à un bruit supérieur à 77 dB et identifié les sources sonores principales qui agissent sur la pathogénèse des troubles du sommeil en Unité de Soins Intensif, à savoir les alarmes des respirateurs mécaniques avec un risque relatif de 10.9 (9.8-11.9) et les alarmes des constantes vitales avec un risque relatif de 9.8 (8.6-11.3).

Une deuxième étude, l'évaluation de l'hypovigilance en vol de longue durée, a été réalisée à l'aide de l'ActiWave. Pour cela, nos équipes ont conçu un algorithme d'analyse automatique de détection du sommeil. Nous avons montré que l'ActiWave est un polysomnographe fiable en conditions extrêmes, l'analyse automatique montrant une bonne concordance avec l'analyse manuelle de deux experts du sommeil ($Kappa > 80\%$). Nous démontrons donc qu'il est possible de coder automatiquement les stades de sommeil à l'aide du ratio $(\alpha + \theta) / \beta$ sur la région occipitale O1-M2 vs C3-M2 ($p < 0.05$).

Nous avons validé un nouvel actimètre le MotionWatch 8 pour l'évaluation du temps de sommeil chez 208 patients présentant la maladie d'Alzheimer. Ce travail a permis de montrer que le MotionWatch 8 est un outil fiable avec de bonnes sensibilité et spécificité dans l'évaluation des troubles du sommeil chez ces patients. Le Temps Total de Sommeil est dans la norme (TTS moyen 7h35 minutes) et est significativement associé au score d'apathie (7h46 minutes vs 7h26 minutes ; $p = 0.04$). Le marqueur chrono-biologique SIJ est également associé à l'apathie ($p = 0.04$) ainsi qu'aux

troubles cognitifs ($p=0.02$). Finalement, la fragmentation de rythmes veille/sommeil (VIJ) est associée au score du handicap de la maladie d'Alzheimer ($p=0.02$).

Dans une quatrième étude, nous nous sommes intéressés à la nouvelle technologie de télé-observance dans le traitement du syndrome d'apnées du sommeil par pression positive continue, qui permet d'alerter le médecin de la compliance du patient.

Nous avons validé un nouveau dispositif médical de télé-observance du traitement du syndrome d'apnées du sommeil, le NOWAPI. Nous montrons que le NOWAPI mesure avec précision et de manière fiable les niveaux de pressions et de débits des PPC disponibles sur le marché et qu'il permet de calculer les indicateurs d'observance des patients souffrants du syndrome d'apnées du sommeil (IAH Nowapi de 2,5 (-1.4 ; 3.6)/h vs IAH Polygraphie respiratoire de 2,3 (1.2 ; 3.4)/h)

En conclusion, les études présentées ici mettent en exergue l'importance de l'innovation technologique dans le domaine du sommeil pour une meilleure prise en charge des patients. A l'ère du 21ème siècle, une nouvelle médecine commence à émerger, la médecine 2.0, avec pour corollaire l'eSanté. Cette perspective m'a passionné et fasciné pour inventer une application de santé iSommeil qui permettra de rendre acteur le patient face à sa maladie mais aussi de faciliter le pré diagnostic et le suivi des pathologies du sommeil.

MOTS CLES : Polysomnographie, Actimétrie, Unité de Soins Intensifs, Alzheimer, conditions extrêmes, apnée du sommeil, PPC, Nouvelles technologies, eSanté, iSommeil.

Scientific research into sleep over the past thirty years has progressed so speedily that it is now possible to speak of “Sleep Medicine”. This specialty is placed incontestably at the frontier of Science and Medicine. The issues have been recently driven by the advances in the technology of recording biological parameter and analysis of the data, in parallel with a deeper understanding of the physiopathology and therapeutic advances in sleep disorders.

The subject of this thesis lies at the crossover of two areas of professional expertise; sleep technology and bio-engineering, with notably the aim of validating new tools in research as well as in the diagnosis and treatment of sleep disorders.

We have tested a miniaturized polysomnographic new technology, the Actiwave, capable of detecting sleep and alert states in extreme conditions, notably in patients hospitalized in Intensive Care Units and in aircraft pilots in long duration military flights.

In intensive care units, we have explored the relation between sleep and noise in the immediate environment of the patients. In brief, Total Sleep Time was not disturbed whereas the sleep quality was altered. Wake episodes after sleep onset were mostly associated with noise over 77 dB, and the main disturbances were triggered by the alarms of breathing machines and those from vital parameters.

In military flights of long duration, we have explored the presence of hypovigilance episodes. This allowed us to validate the Actiwave for polysomnography in extreme conditions.

In a third study, we have analyzed the sleep patterns in a total of 202 patients with Alzheimer’s disease by using a new actimeter, the MotionWatch8. We have shown that the latter device has a good sensitivity and specificity for evaluating sleep-wake parameters in these patients. In particular, we find that the TST is in the normal range and is associated with the apathy score. The SIJ score is associated with the apathy score and also with the cognitive impairments. Finally, the sleep fragmentation is associated with the disability status.

In a last study, we explored the parameter of sleep apneas in patients with SAS using the NOWAPI. We validated this new device by demonstrating that it provides on-line reliable data about pressure and flow levels of various CPAP.

In conclusion, this thesis considers possible future avenues of research into sleep technology and discusses the crucial importance of a scientific approach capable of leading the development of appropriate and lasting diagnostic and therapeutic tools.

The next step will be the era of the 2.0 medicine for which I am developing the iSommeil application that will allow patients to be the actual actors of their disease and also to facilitate the diagnostic and the prevention of sleep disorders

Keywords: Polysomnography, Actimetry, Intensive Care Unit, Alzheimer, extremes conditions Sleep Apnea, CPAP, New technology, Sleep Medicine 2.0, eHealth, iSommeil.

REMERCIEMENTS

A Monsieur Le Professeur Damien LEGER ;

A Monsieur le Professeur Christian GUILLEMINAULT ;

A Monsieur le Docteur Didier LAGARDE ;

A Monsieur le Professeur Philippe GAJDOS ;

A Madame le Docteur Joëlle ADRIEN ;

A Monsieur le Docteur Mounir CHENNAOUI ;

A l'équipe du Centre du Sommeil et de la Vigilance de l'Hôtel-Dieu ;

Aux chercheurs et étudiants de l'EA 7330 ;

Au Professeur Jean-Paul MIRA et à toute l'équipe de Réanimation médicale de Cochin ;

Au Docteur Maria-Antonia QUERA-SALVA ;

A mon collègue et ami le Docteur Arnaud METLAINE ;

Au Professeur Jacques de Lattre.

A la mémoire de ma mère Sarah EL BAZ.

A mon père Elie EL BAZ et à toute la famille EL BAZ. : Yvette et Mike, Annette, Gilbert et Karine, Franck, Nathan, Christophe, Aeryn, Ethan, Arye, Revka, Vladimir, Freya, Shula, Liv, Rafael, Eva, Clara et Emma.

Et plus particulièrement à David, Miriam, Léa et Richard pour leur soutien inconditionnel.

A ma femme Nathalie, pour sa patience, ses encouragements et ses précieux conseils.

A mes enfants Elisa et Michael.

A mes beaux enfants Anita et Sacha.

| | |
|--|-----------------------|
| AVANT PROPOS..... | 3 |
| RESUME | 5 |
| ABSTRACT | 7 |
| REMERCIEMENTS | 9 |
| TABLES DES MATIERES..... | 11 |
| LISTE DES ABRÉVIATIONS | 12 |
| <u>CHAPITRE I- INTRODUCTION</u> | <u>13</u> |
| I. LE SOMMEIL NORMAL..... | 13 |
| II. L’HORLOGE BIOLOGIQUE..... | 15 |
| III. ASPECTS TECHNIQUES DES EXPLORATIONS DU SOMMEIL (ELBAZ M D’APRES LE GUIDE DES TECHNICIENS DU SOMMEIL EDITION RESPIRONICS 2007) | 21 |
| IV. CLASSIFICATION DES STADES DE SOMMEIL | 37 |
| V. L’EVOLUTION DES TECHNOLOGIES DU SOMMEIL..... | 46 |
| <u>CHAPITRE II- TRAVAIL EXPERIMENTAL.....</u> | <u>63</u> |
| TRAVAIL EXPERIMENTAL | 64 |
| ETUDE 1 : UTILISATION D’UN POLYSOMNOGRAPHE MINIATURISE POUR EVALUER LE TEMPS DE SOMMEIL SUR 24 HEURES ET NUISANCES SONORES EN SOINS INTENSIFS | 64 |
| TRAVAIL EXPÉRIMENTAL | 79 |
| ETUDE 2 : EN ENVIRONNEMENT EXTREME : UTILISATION D’UNE VOIE EEG D’UN POLYSOMNOGRAPHE MINIATURISE POUR LA DETECTION D’ETATS DE VIGILANCE ALTEREES EN ENVIRONNEMENT | 79 |
| CONTRIBUTION TECHNIQUE PERSONNELLE (ETUDES 1&2) | 90 |
| TRAVAIL EXPERIMENTAL..... | 92 |
| ETUDE 3 : UTILISATION DE L’ACTIMETRIE POUR L’EVALUATION DU TEMPS DE SOMMEIL CHEZ 208 PATIENTS PRESENTANT LA MALADIE D’ALZHEIMER | 92 |
| CONTRIBUTION TECHNIQUE PERSONNELLE (ETUDE 3)..... | 106 |
| TRAVAIL EXPERIMENTAL..... | 111 |
| ETUDE 4 : LA TELE OBSERVANCE DANS LE SYNDROME D’APNEES DU SOMMEIL | 111 |
| CONTRIBUTION TECHNIQUE PERSONNELLE ETUDE 4 | 124 |
| <u>CONCLUSIONS</u> | <u>125</u> |
| <u>CHAPITRE III- PERSPECTIVES.....</u> | <u>127</u> |
| I. LA E-SANTE | 127 |
| CONTRIBUTION TECHNIQUE PERSONNELLE | 133 |
| <u>REFERENCES.....</u> | <u>138</u> |

LISTE DES ABRÉVIATIONS

| | |
|----------|--|
| AASM | <i>American Academy Sleep of Medicine</i> |
| ACT | Actimétrie |
| ADAS-Cog | <i>Alzheimer's Disease Assesment Scale-cognitive subscale</i> |
| ADCS-ADL | <i>Alzheimer's Disease Cooperative Study- Activity of Daily Living Inventory</i> |
| AES-I | <i>Apathy Evaluation Scale</i> |
| ASDA | <i>American Sleep Disorder Association</i> |
| AW | ActiWaVe |
| ECG | Électrocardiogramme |
| EEG | Électroencéphalogramme |
| EIS | Eveil Intra-Sommeil |
| EMG | Électromyogramme |
| EOG | Électro-oculogramme |
| HTA | Hypertension artérielle |
| IAH | Index d'apnées et d'hypopnées par heure de sommeil |
| ICSD | <i>International Classification of Sleep Disorders</i> |
| IC | Interval de confiance |
| MA | Maladie d'Alzheimer |
| N1 | <i>Non Rem Sleep Stage 1</i> |
| N2 | <i>Non Rem Sleep Stage 2</i> |
| N3 | <i>Non Rem Sleep Stage 3</i> |
| PGR | Polygraphie respiratoire |
| PPC | Pression positive continue |
| PSG | Polysomnographie |
| PTS | Période Totale de Sommeil |
| SAHOS | Syndrome d'apnée-hypopnée obstructive du sommeil |
| SAS | Syndrome d'apnée du sommeil |
| SP | Sommeil Paradoxal |
| SpO2 | Saturation pulsée en oxygène mesurée par oxymétrie de pouls |
| SIJ | Stabilité inter-Journalière |
| TPAL | Temps passé au lit |
| TTS | Temps Total de Sommeil |
| VIJ | Variabilité Intra-Journalière |

Chapitre I- Introduction

I. LE SOMMEIL NORMAL

1.1. Définitions

Le sommeil est un phénomène universel, rencontré chez toutes les espèces animales. L'être humain passe un tiers de son existence à dormir, pourtant le sommeil reste un processus dont les fonctions sont mal connues. La connaissance de ses mécanismes est dépendante de la compréhension d'autres mécanismes cérébraux. De nombreuses théories ont été échafaudées : le sommeil comme fonction adaptative, comme fonction conservatrice, comme fonction restauratrice (états cognitifs, réorganisation synaptique). Il n'en demeure pas moins un processus actif qui peut être altéré par de nombreuses pathologies.

Le sommeil est un état qui se traduit par une suspension naturelle, réversible et périodique de la conscience. Il est marqué sur le plan comportemental par une apparente immobilité, une réactivité réduite aux stimuli externes et une réversibilité rapide de cet état après stimulations d'intensité variable. (Billiard M et al. 2005).

1.2. Déroulement d'une nuit de sommeil normal

Une nuit de sommeil normal chez un adulte jeune (figure 1), comporte 4 à 6 cycles de sommeil, d'une durée variant entre 60 et 120 minutes chacun. Le temps de sommeil total au cours d'une nuit est donc d'environ 7h30, plus ou moins 1h (Partinen M. et al. 1983).

Chaque cycle est constitué de sommeil lent léger puis de sommeil lent profond et se termine par du sommeil paradoxal.

Le sommeil lent profond constitue 20% du temps de sommeil total, 28% pour le sommeil paradoxal et 52% pour le sommeil lent léger (figure 2).

Le sommeil lent profond prédomine en première moitié de nuit, le sommeil paradoxal en deuxième moitié de nuit.

Le temps de veille intra-sommeil représente normalement moins de 5% du temps de sommeil total. La latence d'endormissement est inférieure à 30 minutes. L'index d'efficacité du sommeil, rapport entre le temps total de sommeil et le temps passé au lit, est donc supérieur à 90%.

Ces données sont soumises à une forte variabilité interindividuelle, notamment en fonction de l'âge (figure 3) et d'éventuelles pathologies associées.

Hypnogramme

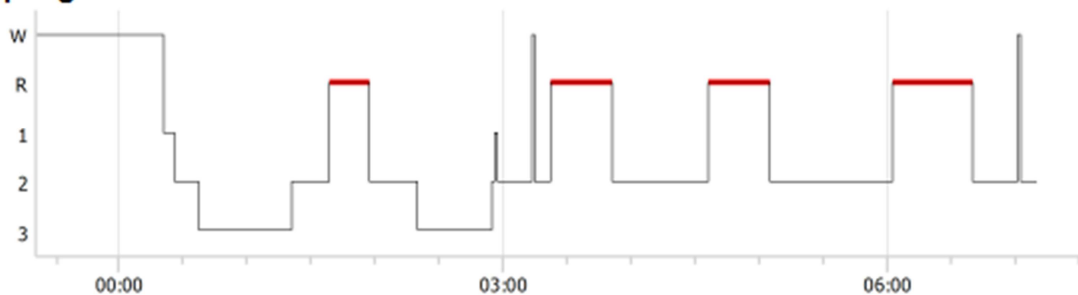


Figure 1 : Hypnogramme d'un sujet jeune adulte en sommeil normal de 7 h.

On retrouve 4 cycles de sommeil, se terminant par du sommeil paradoxal. (Maxime ELBAZ ©).

Scoring sommeil

| | | | |
|--|-----------|--|----------|
| Début de l'analyse (lumières éteintes) : | 00:07 | Latence de sommeil (LS) : | 12,5 min |
| Fin de l'analyse (lumières allumées) : | 07:03 | Latence REM : | 78 min |
| Temps total de sommeil (TTS) : | 399,9 min | Latence N3 : | 17 min |
| Durée de l'analyse (PTS) : | 415,4 min | Durée d'éveil après endorm. (PTS-LS-TTS) : | 3 min |
| Efficacité du sommeil (TTS/PTS*100) | 96,3 % | | |

| Stades de sommeil | Durée | % du TTS |
|-------------------|-----------|----------|
| N1: | 7 min | 1,8 % |
| N2: | 200,9 min | 50,2 % |
| N3: | 78 min | 19,5 % |
| REM: | 114 min | 28,5 % |
| Éveil: | 15,5 min | - |

Figure 2 : Indicateurs d'une nuit de sommeil.

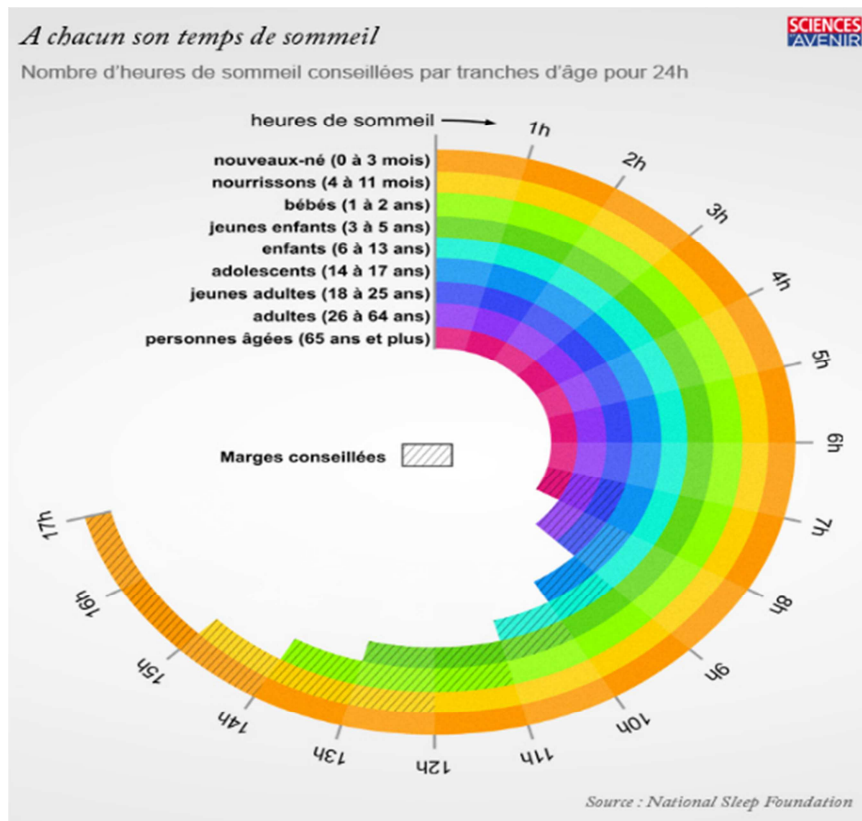


Figure 3 : Le Temps de sommeil par tranche d'âge d'après l'enquête de la National Sleep Foundation, 2015.

Le nombre d'heures de sommeil recommandées en fonction de chacune des 9 tranches d'âge : nouveau-nés (14 à 17 h) ; nourrissons (12 à 15 h) ; bébés (11 à 14 h) ; jeunes enfants (10 à 13 h) ; enfants (9 à 11 h) ; adolescents (8 à 10 h) ; jeunes adultes (7 à 9 h) ; adultes (7 à 9 h) ; séniors (7 à 8 h). (©Damien Hypolite / Sciences et Avenir).

Des conseils pour bien gérer son besoin de sommeil sont évoqués par Adrien J. 2014.

II. L'HORLOGE BIOLOGIQUE

Dans l'espèce humaine, le rythme veille-sommeil est un rythme d'une durée supérieure à 24 heures (Czeisler CA et al. 1980), on parle de rythme circadien (circa : autour, dies : un jour).

Cette notion implique l'existence d'une horloge biologique autorisant cette synchronisation circadienne.

La modélisation de la régulation du sommeil et de l'éveil se base sur l'interaction de trois processus : homéostatique, circadien et ultradien. De nombreux autres facteurs tels que l'âge, le sexe, les facteurs génétiques, les facteurs environnementaux, les pathologies éventuelles, viennent interférer avec ces processus de régulation complexifiant ainsi le modèle.

2.1. Le modèle de Borbely (3 processus)

En 1982, Borbely et al. proposent une modélisation de la régulation des états de veille et de sommeil, fondée sur la coexistence et l'interaction d'une régulation circadienne et d'une régulation homéostatique.

La capacité à rester éveillé ou à s'endormir résulte de l'action combinée de ces deux forces : la dette homéostatique et la phase du rythme circadien. Le processus homéostatique (S) est un processus physiologique à deux seuils, H pour haut, B pour bas, et le processus circadien (C) module de façon périodique ces deux seuils. Le processus S augmente exponentiellement pendant la veille jusqu'à ce qu'il atteigne un seuil haut, le sommeil peut alors survenir. Ensuite, le processus S décroît pendant le sommeil jusqu'à atteindre un seuil bas déterminant le moment du réveil.

Une des limites principales de ce modèle est de ne pas intégrer l'alternance sommeil lent / sommeil paradoxal.

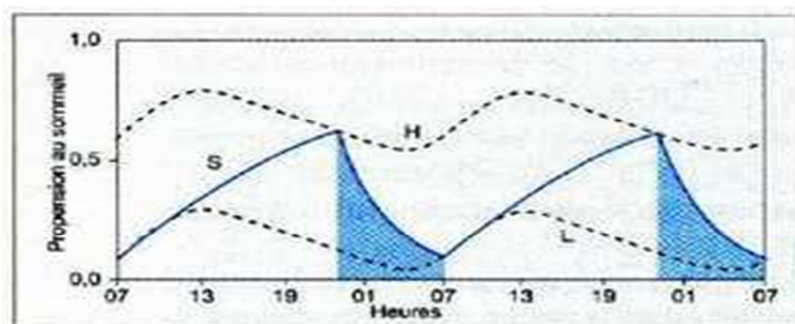


Figure 4 : Modèle de régulation du sommeil à 2 processus. H : seuil haut, seuil circadien d'endormissement ; L : seuil bas, seuil circadien d'éveil, S : processus sommeil dépendant. Les zones hachurées indiquent les périodes de sommeil.

2.1.1. Le processus homéostatique (Processus S)

En 2004 Basheer et al. ont avancé l'hypothèse d'un lien entre l'adénosine, produit de dégradation de l'ATP et donc du métabolisme énergétique, le sommeil à ondes lentes et le processus homéostatique de régulation de l'éveil et du sommeil. Ils suggèrent que l'accumulation d'adénosine au cours de l'éveil serait associée à l'augmentation des besoins de sommeil, la libération d'adénosine au niveau cortical stimulerait les récepteurs A1 à adénosine, entraînant l'apparition d'ondes lentes delta, le stock d'adénosine étant consommé au cours d'une nuit de sommeil, la propension au sommeil diminuerait également au cours du sommeil.

2.1.2. Processus circadien (Processus C)

Le concept de processus circadien est sous-tendu par l'existence d'une horloge biologique, située dans le noyau supra-chiasmatique et dont la périodicité endogène, déterminé génétiquement, est supérieure à 24 heures (maximum de 25,30heures Wever R-A. 1986).

Des synchroniseurs, encore appelés Zeitgebers (donneurs de temps) permettent de régler cette horloge sur la période de l'alternance jour/nuit, soit 24 heures. Ces synchroniseurs sont des facteurs comportementaux tels que le rythme social mais surtout des facteurs environnementaux tels que la lumière qui est le synchroniseur le plus puissant.

2.1.3. Processus ultradien

Une alternance sommeil lent / sommeil paradoxal est observée à une périodicité de 90 minutes environ (voir figure 1), il s'agit d'un rythme ultradien.

Cette alternance dans les types de sommeil s'explique par l'alternance de l'activité de deux populations neuronales :

- Neurones SP-ON (sommeil paradoxal – on) : localisés principalement dans la formation réticulée pontique et le locus coeruleus alpha
- Neurones SP-OFF (sommeil paradoxal – off) : localisés dans le noyau dorsal du raphé et le locus coeruleus

Ces deux populations neuronales sont interconnectées et ont une activité alternée toutes les 90 minutes environ, correspondant à la survenue de façon alternative du sommeil paradoxal et du sommeil lent.

2.1.4. Processus d'inertie du réveil (Processus W)

Le processus W, d'inertie du réveil, serait responsable des variations de vigilance au réveil. En cas de réveil forcé il pourrait diminuer la performance d'une activité effectuée immédiatement après le réveil et il entraînerait une déviation transitoire du processus S.

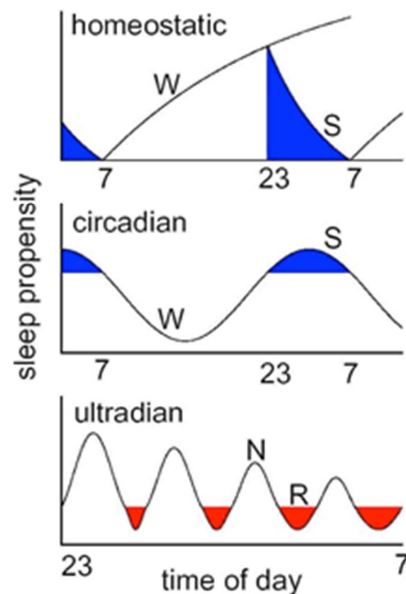


Figure 5 : Principaux processus de régulation du sommeil : homéostatique, circadien et ultradien. Trois composantes majeures régulent sommeil et vigilance. Une composante homéostatique est liée à l'accumulation de la veille précédant le sommeil. Une composante circadienne évolue sur 24h. La composante ultradienne explique la survenue du sommeil paradoxal à des moments définis du sommeil.

W : Wake (veille), S : sleep (sommeil), N : NREM = sommeil lent, R : REM = sommeil paradoxal.
D'après Borbély.

2.2. Système veille / sommeil et activité endocrinienne

Les sécrétions hormonales sont soumises à une rythmicité, chaque hormone possédant son propre profil de sécrétion. Les relations avec le système veille/sommeil et l'horloge biologique ont été étudiées en détails pour la mélatonine.

2.2.1. La mélatonine

La mélatonine est une hormone sécrétée par la glande pinéale, et représente un marqueur de l'activité de l'horloge circadienne. La mélatonine est un synchroniseur endogène puissant capable de stabiliser voire de renforcer les rythmes circadiens. Le profil de sécrétion de la mélatonine est étroitement associé à l'alternance lumière-obscurité : la lumière ayant un fort pouvoir inhibiteur dose-dépendant sur sa sécrétion. Les taux plasmatiques quasi inexistants pendant la journée sont suivis d'une augmentation progressive au cours de la nuit et ce avant l'endormissement ; le pic de mélatonine coïncide avec le minimum thermique vers trois heures du matin.

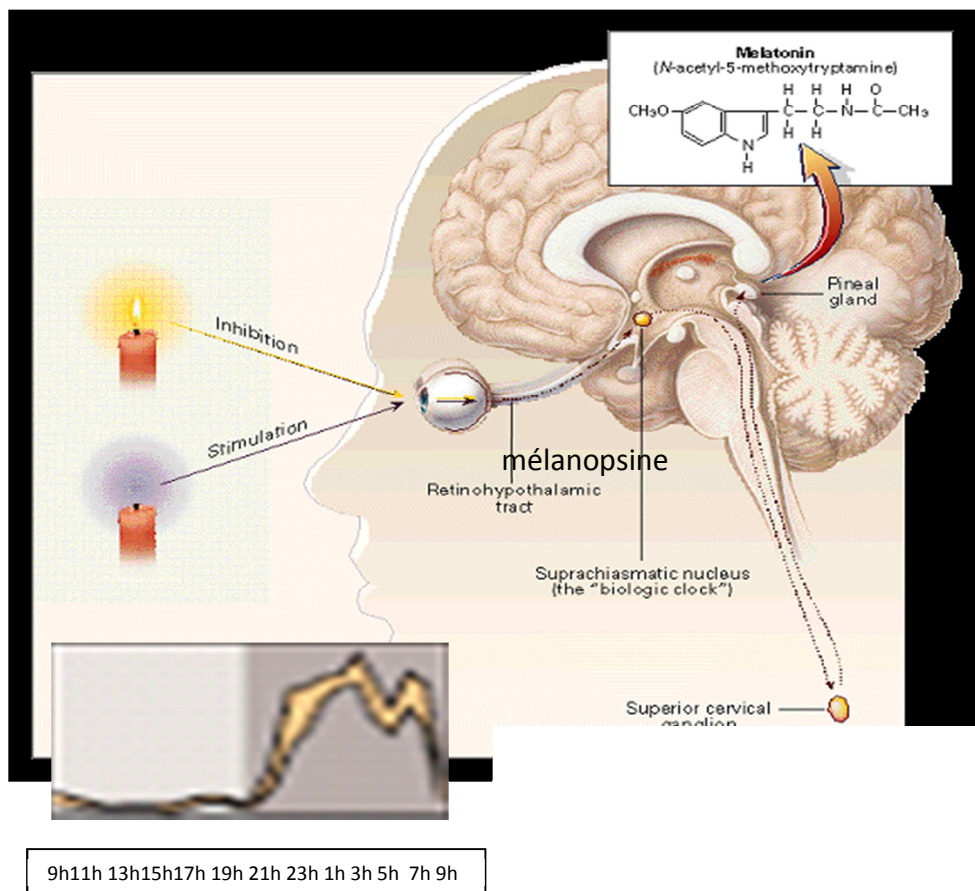


Figure 6 : Contrôle de sécrétion de la mélatonine avec un minimum au cours de la journée et un début 2 heures précédant l'endormissement jusqu'à atteindre son maximum à 3h.

Facteurs Environnementaux →

*HORLOGE
BIOLOGIQUE*

← Facteurs comportementaux

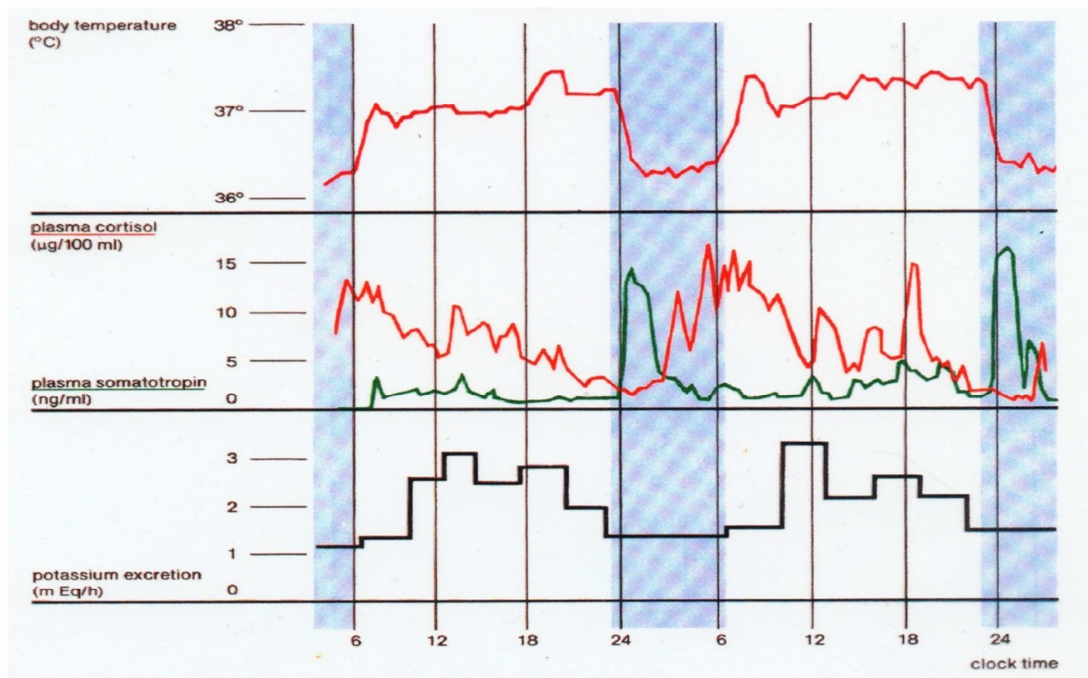


Figure 7 Les rythmes sont organisés les uns par rapport aux autres, en relation de phase avec une synchronisation interne d'après Czeisler adapté par Quera-Salva.

III. ASPECTS TECHNIQUES DES EXPLORATIONS DU SOMMEIL (Elbaz M d'après le guide des techniciens du sommeil édition Respironics 2007)

3.1. La polysomnographie

L'électroencéphalogramme (EEG) est une exploration fonctionnelle, explorant l'activité électrique produite spontanément par les cellules nerveuses. Le principe de l'EEG est de recueillir les potentiels électriques sur un appareil qui amplifie les signaux, puis les transcrit pour qu'ils puissent être analysés. Ces signaux sont recueillis au niveau du scalp, via des électrodes. Les tracés EEG montrent des activités électriques cérébrales rythmiques appelées ondes cérébrales, qui peuvent être classées selon leur amplitude et leur fréquence, aidant ainsi à identifier dans quel stade de sommeil se trouve le patient.

L'**amplitude** fait référence à la hauteur de l'onde (distance entre le zéro et le maximum), exprimée en microvolts.

La **fréquence** est le nombre d'ondes par seconde, elle est mesurée en cycles par seconde (cps) ou Hertz (Hz).

Une **constante de temps** est le temps requis par le signal pour atteindre ou chuter des 2 tiers de son amplitude.

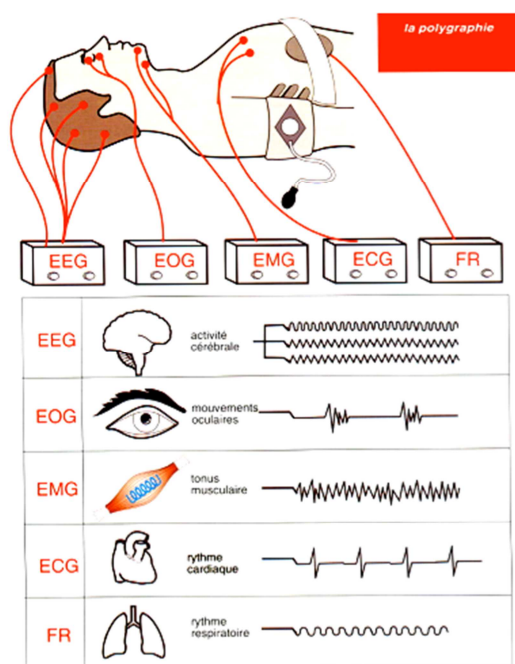
Les **filtres** sont utilisés pour laisser passer certaines fréquences et en atténuer d'autres.

- **Filtre passe-haut** : filtre qui laisse passer les fréquences supérieures à un seuil et atténue les autres.

- **Filtre passe-bas** : filtre qui laisse passer les fréquences inférieures à un seuil et atténue les autres.

Les états de veille et de sommeil sont définis par la polysomnographie, qui enregistre simultanément les paramètres suivants :

- L'électroencéphalogramme (EEG),
- L'électrooculogramme (EOG),
- L'électromyogramme (EMG),
- Beaucoup d'autres paramètres physiologiques peuvent s'associer à l'enregistrement comme les paramètres cardio-respiratoires, l'électromyographie de différents muscles du corps, le PH gastrique, la température corporelle.



Activité cérébrale: Électro-encéphalogramme EEG

Mouvements Oculaires: électro-oculogramme EOG

Activité musculaire: électromyogramme EMG

Fréquence cardiaque : électrocardiogramme : ECG

Fréquence respiratoire : FR

D'après les Laboratoires LAFON

3.1.2. Fréquences d'échantillonnage recommandées par l'AASM

| | Souhaitée | Minimal |
|------------------------|-----------|---------|
| EEG | 500 Hz | 200 Hz |
| EOG | 500 Hz | 200 Hz |
| EMG | 500 Hz | 200 Hz |
| ECG | 500 Hz | 200 Hz |
| Flux respiratoire | 100 Hz | 25 Hz |
| Pression nasale | 100 Hz | 25 Hz |
| Oxymétrie | 25 Hz | 10 Hz |
| Pression oesophagienne | 100 Hz | 25 Hz |
| Position | 1 Hz | 1 Hz |
| Ronflement | 500 Hz | 200 Hz |
| Efforts respiratoires | 100 Hz | 25 Hz |

3.1.3. Paramètres des filtres recommandés par l'AASM

| | Fréquence basse du filtre | Fréquence haute du filtre |
|-------------|---------------------------|---------------------------|
| EEG | 0.3 Hz | 35 Hz |
| EOG | 0.3 Hz | 35 Hz |
| EMG | 10 Hz | 100 Hz |
| ECG | 0.3 Hz | 70 Hz |
| Respiration | 0.1 Hz | 15 Hz |
| Ronflement | 10 Hz | 100 Hz |

3.1.4. La technologie actuelle est bien différente de celle de 1968 (R&K)

| 1968 (R&K) | Actuellement |
|-----------------------------|--|
| Enregistrements analogiques | Enregistrements numériques |
| 4 voies | 16 voies ou plus! |
| | Nouveaux capteurs validés et synchronisation avec la vidéo |

3.1.5. Les ondes électriques du sommeil

Les **ondes alpha** ont une fréquence comprise entre 8 et 13 Hz et sont prédominantes lorsque le patient est éveillé mais somnolent. Elles sont plus nettement visibles sur les dérivations occipitales (O1-M2 ou O2-M1).

Les **ondes thêta** ont une fréquence comprise entre 4 et 7 Hz et sont prédominantes lors du stade N2.

Les **fuseaux de sommeil** ont une fréquence comprise entre 11 et 16 Hz. Ils durent au minimum 0,5 secondes, sont observés avec des complexes K au stade N2 et sont habituellement maximaux dans la région centrale (C4-M1, C3-M2).

Les **ondes delta** ont une fréquence comprise entre 0,5 et 2 Hz, avec une amplitude $> 75 \mu\text{V}$. Elles sont prédominantes au stade N3 et sont maximales dans la région frontale (F1-M2 ou F2-M1). Les complexes K sont également maximaux dans cette région.

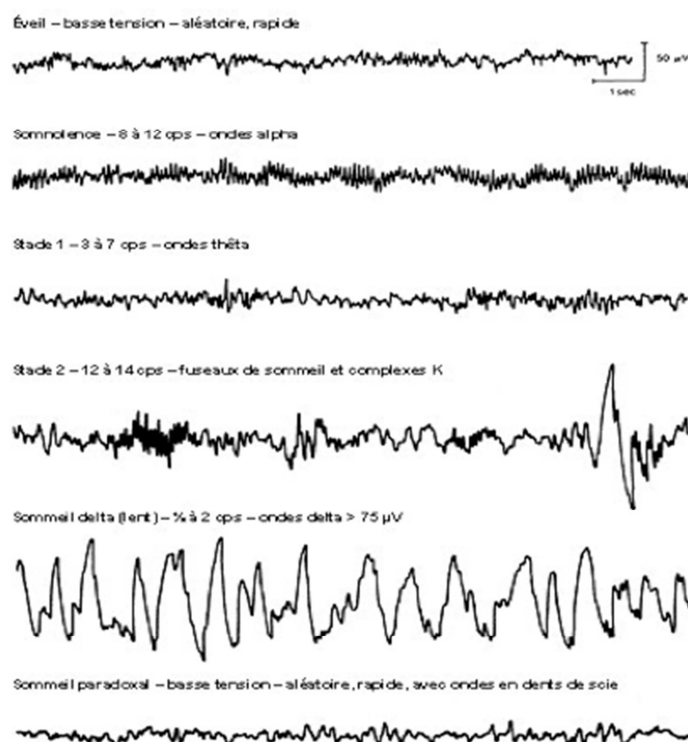


Figure 8 : Aspects électroencéphalographiques des différents états de veille et de sommeil

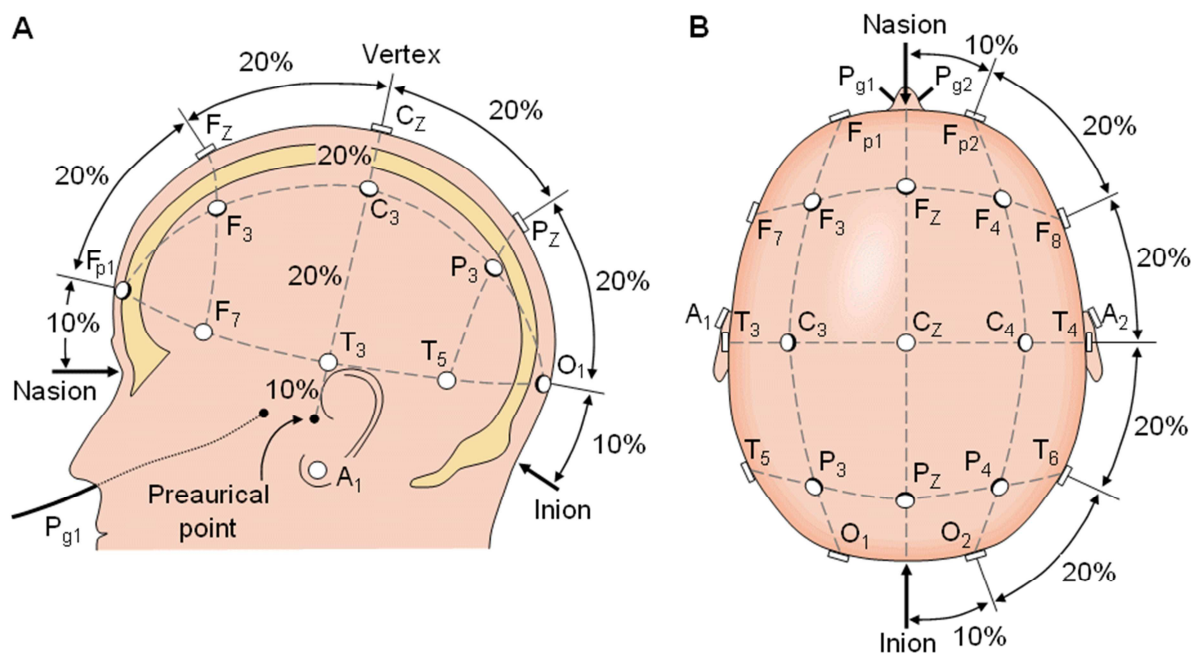
3.1.6 : Emplacement des électrodes EEG

Dix électrodes en or ou en chlorure d'argent sont collées sur le scalp afin de recueillir l'activité électrique du cortex cérébral.

Les dérivations centrales (C3-M2, C4-M1) sont utilisées pour enregistrer la majorité des ondes cérébrales ainsi que pour distinguer les différents stades du sommeil, et sont considérées comme les dérivations principales pour le codage.

M1 et M2 (mastoïdes gauche et droite) sont des électrodes de référence.

Il est nécessaire de se référer au système international 10-20 (Jasper. 1958) pour connaître les différents sites d'application des électrodes. Les mesures antéro-postérieures sont basées sur la distance entre le nasion et l'inion (racine du nez-protubérance occipitale externe) en passant par le vertex. Cinq points médians sont marqués sur cette ligne et désignés par les appellations : Frontopolaire (Fp), Frontale (F), Centrale (C) ou Rolandique (R), Pariétal (P) et Occipital (O). Le premier point (Fp) et le dernier (O) sont à une distance respective du nasion et de l'inion égale à 10% de la longueur totale, et les points suivants à une distance les uns des autres égales à 20%. Par exemple, pour une mesure du nasion-inion de 30 cm, Fp sera à 3 cm au-dessus du nasion, les suivants de 6 en 6 cm, et O à 3 cm au-dessus de l'inion.



Les lettres **F, T, C, P et O** signifient respectivement **Frontal, Temporal, Central, Pariétal et Occipital**.

Un “**z**” (zéro) fait référence à une électrode placée sur **la ligne médiane**.

Les **numéros pairs** (2, 4, 6, 8) font référence à des électrodes placées sur **l’hémisphère droit**, tandis que les **numéros impairs** (1, 3, 5, 7) sont relatifs à **l’hémisphère gauche**.

Deux repères anatomiques fondamentaux sont utilisés pour le positionnement des électrodes : **le nasion** (le point entre le front et le nez) et **l’inion** (le point le plus proéminent de l’os occipital, dans la partie inférieure de l’arrière du crâne).

Le plus fréquemment, on utilise 3 électrodes de mesure, 2 électrodes de référence (M1 et M2) et une électrode de masse (au milieu du front).

3.1.7. Emplacement des électrodes EOG

Le principe de base de l’électro-oculographie (EOG) est que l’œil agit comme un dipôle électrique dont l’extrémité positive se trouve au niveau de la cornée et l’extrémité négative au niveau de la rétine. La différence de potentiel entre la cornée et la rétine varie selon l’axe du regard, donc lors des mouvements oculaires.

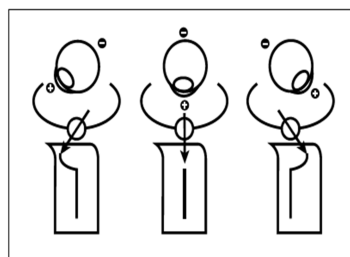
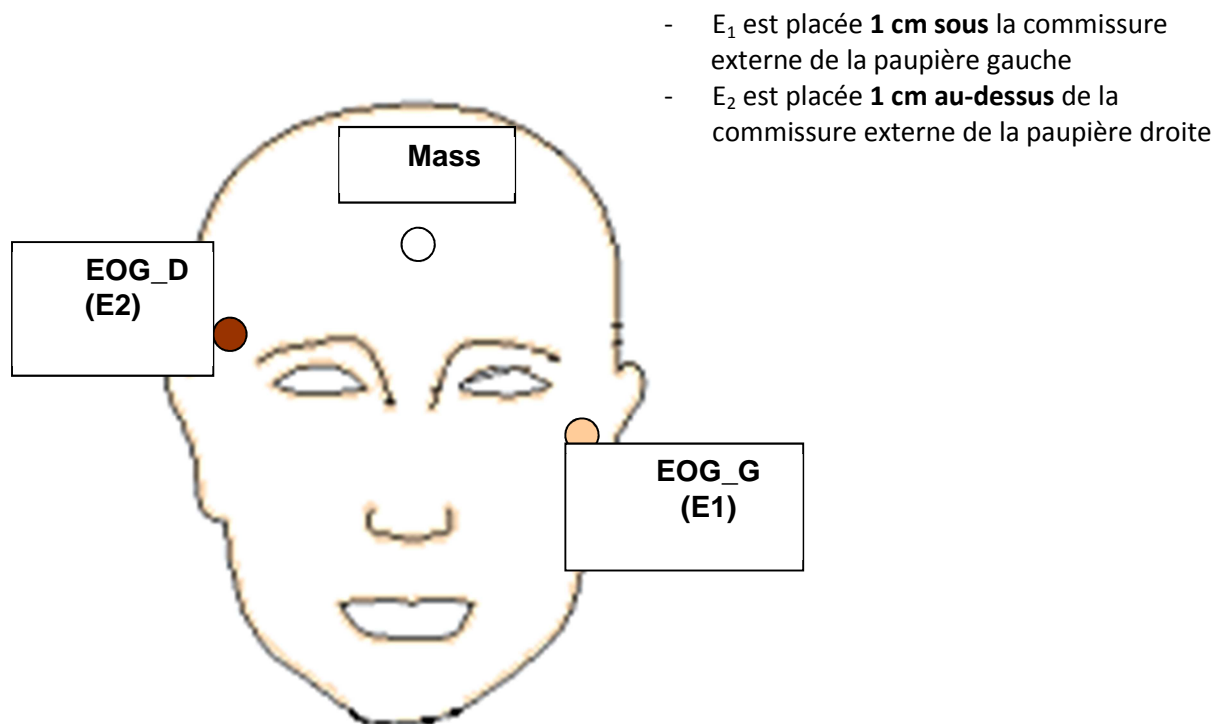


Figure 9. Principe de l’EOG

L'EOG est enregistré pour deux raisons différentes. Tout d'abord, pour enregistrer les mouvements oculaires rapides qui ont lieu lors du sommeil paradoxal, mais aussi pour repérer le début du sommeil où les globes oculaires « roulent ».

Deux électrodes doivent être placées près des yeux. Les dérivations recommandées sont E1-M2 et E2-M2 mais d'autres dérivations sont possibles (voir les recommandations de l'AASM).

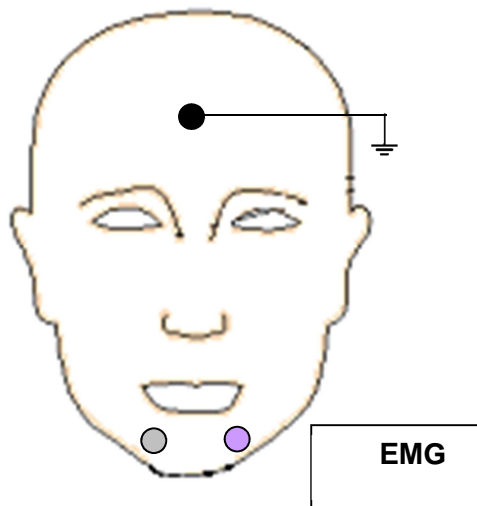


3.1.8. Emplacement des électrodes EMG

L'**EMG mentonnier** est l'une des mesures requises pour distinguer le sommeil paradoxal du sommeil lent. En effet, l'activité des muscles de la houppe du menton diminue lors du sommeil et est particulièrement réduite lors du sommeil paradoxal.

Les signaux EEG, EOG et EMG mentonnier enregistrés simultanément permettent d'identifier les différents stades du sommeil.

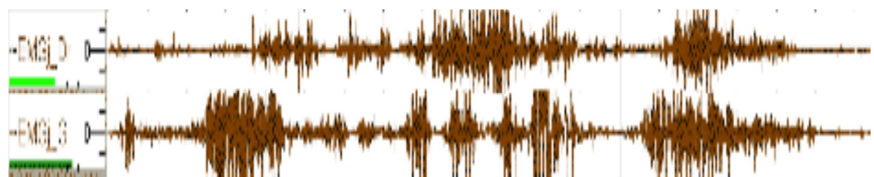
Une fois encore, plusieurs dérivations sont possibles. Dans l'exemple ci-dessous, seulement 2 électrodes sont utilisées. Selon les recommandations de l'AASM, une troisième électrode « de secours » (en cas de défaillance d'une des 2 électrodes de mesure) doit être placée. L'électrode de masse est la même que celle utilisée pour l'EEG (au milieu du front).



- Une électrode doit être placée à 2 cm sur la gauche par rapport au milieu du menton.
- L'autre électrode doit être placée à 2 cm sur la droite.
- Les 2 électrodes sont placées environ 1 cm au-dessus de la mâchoire inférieure.

3.1.9. L'électromyogramme des muscles jambiers.

Enregistrer l'activité des muscles jambiers antérieurs permet de diagnostiquer **un syndrome de mouvements périodiques des jambes**. En effet, l'interrogatoire clinique seul n'est pas suffisant pour confirmer la présence de ce syndrome (Picchiatti DL et al. 1998 ; Picchiatti DL et al. 1999 ; Walters AS et al. 1998). Deux électrodes doivent être placées sur le muscle jambier antérieur, qui se trouve le long du tibia, légèrement vers l'extérieur. Il est nécessaire de placer ces électrodes **sur chaque jambe**, car les mouvements ne concernent généralement qu'une seule jambe à la fois, et peuvent alterner au cours de la nuit.



Exemple de signal EMG recueilli lorsque le patient bouge les 2 jambes

3.1.10. Mesures des capteurs cardio-respiratoires

Afin de reconnaître la présence d'événements respiratoires lors du sommeil, il est nécessaire d'enregistrer à la fois **le flux et les efforts respiratoires**.

Les capteurs thermiques (thermistances, thermocouples) sont couramment utilisés pour enregistrer le flux aérien. Il s'agit de signaux non quantitatifs qui se basent sur la différence de température entre l'air inspiré et l'air expiré. Capteurs d'enregistrement de la PSG

3.1.10.1. Capteurs thermiques

Lorsque l'on utilise un capteur thermique naso-buccal, une extrémité du capteur est placée en face de la bouche et deux autres dans chaque narine. Les variations de température entre l'air expiré (réchauffé par le corps) et l'air inspiré (plus frais car à température ambiante) sont converties en un signal qui reflète le flux respiratoire.

Ces capteurs thermiques naso-buccaux sont **recommandés pour détecter des apnées** (voir les recommandations de l'AASM). Ils sont utiles à la détection d'une respiration buccale lorsqu'ils sont utilisés simultanément avec une canule de pression nasale.



Figure 10 : Thermistances (Adulte, pédiatrique et néonatale)

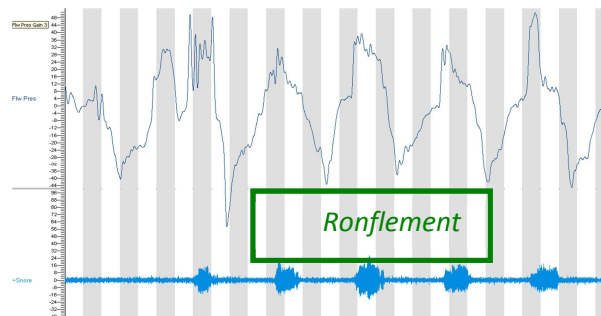
Limite des capteurs thermiques

Certains problèmes peuvent être rencontrés lors de l'utilisation de tels capteurs. Par exemple, dans un environnement tel que la différence de température entre air inspiré et expiré est peu significative, les signaux produits peuvent devenir difficiles à lire. C'est le cas d'une chambre trop chauffée, ou équipée d'un ventilateur orienté vers le visage du patient. De même, il est inutile d'utiliser ce genre de capteurs lorsque le patient est sous ventilation à pression positive continue. De plus, il est difficile de détecter des ronflements et des limitations de débit avec ces capteurs.

3.1.10.2 Canule nasale

Une **canule nasale** reliée à un capteur de pression très sensible produit un signal comparable à celui issu d'un pneumotachographe (capteur de référence pour mesurer un débit mais difficile à utiliser en pratique clinique).

Il existe également des canules naso-buccales capables de détecter la respiration buccale. Toutefois, cette détection est généralement assurée par une thermistance. L'extrémité buccale de la canule se place de la même façon que pour celle de la thermistance, en face de la bouche et au milieu des deux lèvres.



3.1.10.3. Bandes thoraciques et abdominales

La respiration et les événements respiratoires peuvent être détectés en mesurant les mouvements de l'abdomen et du thorax. L'objectif majeur de cette mesure est de pouvoir distinguer les événements obstructifs (présence d'un effort respiratoire) des événements centraux (absence d'effort).

Une autre méthode pour mesurer l'effort respiratoire consiste à s'intéresser aux variations de volume de la cage thoracique, c'est la **pléthysmographie**. Cette technique consiste à disposer une sangle relativement élastique qui contient un cristal piézo-électrique autour de la poitrine, et une autre sangle identique au niveau de l'abdomen. Ainsi, ce cristal piézoélectrique subit une contrainte lors de la contraction et du relâchement du thorax ou de la paroi abdominale. Cette contrainte

entraîne la production d'une tension électrique, qui est traitée par l'enregistreur pour fournir un tracé de l'effort respiratoire.

La survenue d'événements peut dépendre de la position du patient au cours de la nuit.

Le capteur de position produit un signal directement proportionnel à la position du patient. Il est ainsi capable d'identifier 5 positions : patient couché sur le dos, sur le ventre, sur le côté gauche, sur le côté droit ou assis.

3.1.10.4. Mesure de la pression œsophagienne

Il s'agit de la méthode de référence pour mesurer un effort respiratoire. La mesure de la pression œsophagienne reflète les variations de pression intra thoracique et s'effectue via un cathéter intra œsophagien. La mesure de la pression œsophagienne est particulièrement préconisée pour détecter les augmentations d'efforts respiratoires responsables de micro éveils sans désaturation associée. Cependant, en pratique clinique, cette mesure est **relativement peu utilisée** car le cathéter s'avère très souvent inconfortable pour le patient et difficile à mettre en place.

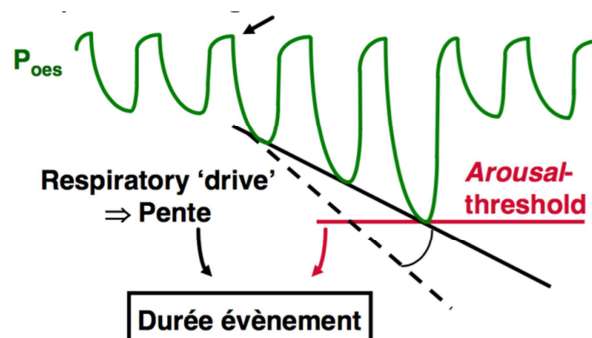


Figure 11 : Réponse à une augmentation des voies aériennes supérieures, d'après P. Escourrou

3.1.10.5. L'électrocardiographie.

L'**électrocardiographie (ECG)** est l'enregistrement des variations de potentiels électriques cellulaires générés par l'activité cardiaque, via des électrodes de surface.

Cet enregistrement a notamment pour but au cours de la nuit de :

- Mesurer l'évolution de la **fréquence cardiaque** au cours du sommeil et révéler d'éventuelles **arythmies cardiaques** qui peuvent être liées aux troubles du sommeil ;

- Confirmer certains événements comme les éveils ;
- Calculer le **Temps de Transit du Pouls**.

Les électrodes doivent être placées de part et d'autre du cœur pour illustrer au mieux les variations possibles du signal. C'est pourquoi les électrodes sont généralement placées selon une des dérivations suivantes :

- En **RA** (« Right Arm », sous la clavicule droite) et en **LL** (« Left Leg », au niveau des dernières côtes sur le flanc gauche du patient)
- En **RA** et en **LA** (« Left Arm », sous la clavicule gauche)
- Dans ces 3 positions à la fois (**RA + LL + LA**).

Selon l'AASM, la dérivation RA-LL est recommandée.

- Une électrode est placée environ 5 cms sous la clavicule droite (RA)
- L'autre électrode est placée au niveau des dernières côtes sur le flanc gauche du patient (LL)

3.1.10.6. L'oxymétrie de pouls.

L'**oxymétrie de pouls** permet d'enregistrer la saturation du sang en oxygène ainsi que l'onde du pouls. L'oxymètre est constitué d'une source de lumière et d'un capteur (sous forme de pince ou d'adhésif) qui analyse la lumière transmise à travers un doigt (ou un lobe d'oreille) du patient. La lumière émise contient des longueurs d'onde dans le rouge et dans l'infrarouge. L'oxymétrie consiste en une mesure de l'oxygénation (le pourcentage de saturation en oxygène : SpO₂), basée sur la différence de couleur entre l'hémoglobine saturée et désaturée en oxygène. Les oxymètres de pouls permettent également de mesurer la fréquence cardiaque dont les augmentations brèves sont des marqueurs indirects d'éveils. L'étude de la fréquence cardiaque combinée à celle des tracés de l'oxymètre renseigne donc sur la fragmentation du sommeil du patient. L'oxymétrie de pouls peut être proposée comme outil de dépistage du syndrome d'apnées du sommeil (Pépin JL. Et al. 1991).

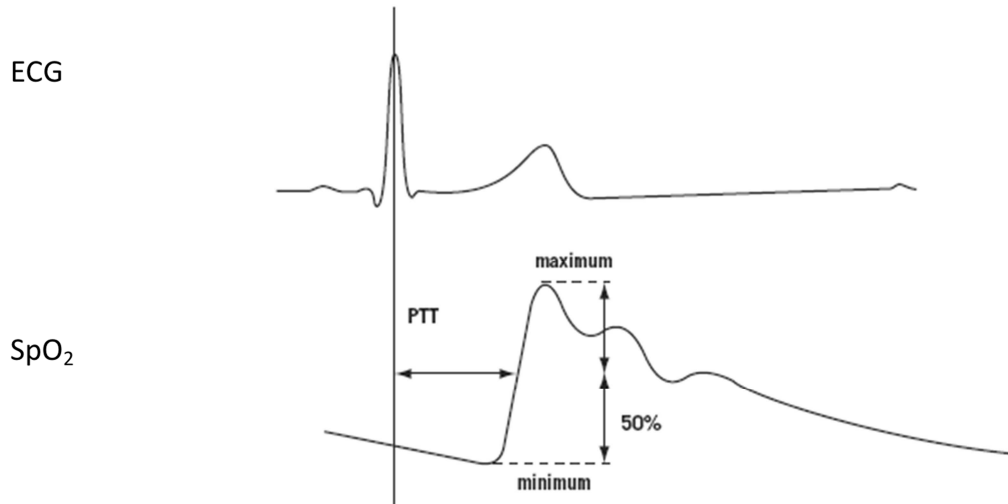
Il permet aussi de détecter la désaturation en oxygène de l'hémoglobine qui entre dans la définition de certaines hypopnées.

3.1.10.7. Le Temps de Transit du Pouls.

La photo pléthysmographie du pouls mesuré par l'oxymètre permet également le calcul du **Temps de Transit du Pouls**.

Le Temps de Transit du Pouls (TTP) n'est pas une mesure mais un calcul. Il correspond au temps (environ 250 ms) mis par l'onde de pouls pour parcourir la distance entre la valve aortique et un site

périphérique (habituellement le bout du doigt). Il s'agit donc de calculer le temps écoulé entre l'onde R et l'onde de pouls au niveau du doigt (au point situé à 50 % de la valeur maximale atteinte par l'onde de pouls). Ce calcul nécessite l'enregistrement de l'électrocardiogramme et de l'onde de pouls grâce à un Oxymètre placé au niveau d'un doigt. Ce sont des mesures totalement non invasives.



Lorsque la pression artérielle augmente (inspiration), la rigidité et la tension de la paroi artérielle augmentent, l'onde de pouls artériel est plus rapide et le TTP est donc raccourci. A l'inverse, lorsque la pression artérielle diminue (expiration), le TTP est augmenté. Le TTP est donc **inversement proportionnel à la pression artérielle**.

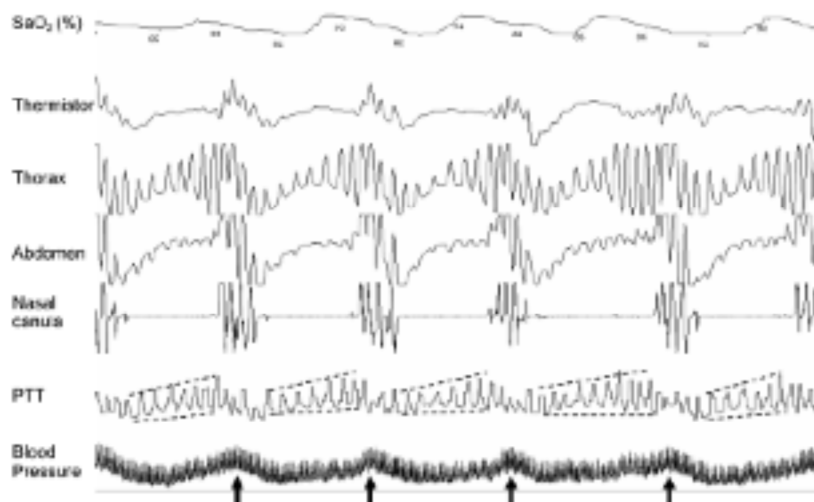


Figure 12 : Calcul du TTP lors d'apnées obstructives

Les variations de TTP ont donc été validées comme méthode indirecte d'évaluation des efforts respiratoires pendant le sommeil. Les mesures à l'origine de ce calcul étant totalement non invasives, il s'agit là d'un avantage particulièrement intéressant en pédiatrie Katz ES et al. 2003.

Limite :

Une des limites du TTP est le sous échantillonnage puisqu'une seule valeur est calculée par battement cardiaque. Par conséquent, une valeur maximale de TTP ne correspondra pas toujours à un minimum de la pression œsophagienne.

Le TTP est difficile à exploiter chez les patients souffrant **d'arythmies cardiaques**. En effet, une extrasystole va entraîner une forte variation du TTP malgré l'absence d'événement respiratoire ou de micro-éveil.

3.1.11. Enregistrement par vidéo

L'enregistrement audio et vidéo est utile pour :

- Observer le comportement du patient durant l'étude ;
- Évaluer la présence de parasomnies, de réveils nocturnes et autres mouvements possibles durant le sommeil (syndrome des mouvements périodiques des jambes par exemple)
- Vérifier si le patient ronfle ou parle pendant son sommeil.

L'étude de Watemberg et al. 2005 a montré que l'ajout d'un enregistrement vidéo à celui de l'EEG améliorerait le diagnostic des enfants souffrant d'événements paroxystiques fréquents.

Projecteur infrarouge et caméra vidéo



3.2. L'Actimétrie

Principe de l'actimétrie

L'actimétrie (ACT) est un terme général utilisé pour un système qui enregistre et analyse l'activité et le repos. Un actimètre est un dispositif médical porté au poignet non dominant comme une montre-bracelet pendant une semaine ou plus pour mesurer l'activité motrice (éveil) et l'inactivité (sommeil). Un actimètre enregistre l'activité physique en fonction du temps en « counts ». La définition de ces counts peut varier d'un appareil à l'autre. L'appareil dispose d'un capteur de mouvement (capteur piezo-électrique), d'un circuit de traitement et de stockage à bord. Les données sur les mouvements sont enregistrées et stockées à intervalles réguliers dans une mémoire flash puis transmises via un câble USB pour la programmation et l'analyse des données activité/repos. L'ACT permet d'objectiver si une personne est endormie (inactivité) ou éveillée (activité) basée sur le niveau d'activité de cette personne. La sensibilité de l'ACT est de 88% c'est à dire que l'ACT détecte 8,8 fois sur dix si une personne est éveillée ou endormie (Cole RJ et al. 1992). Le temps total de sommeil analysé par ACT est concordant avec celui analysé par polysomnographie (Sadeh A et al. 1989 ; Matsumoto M et al. 1998 ; Kushida K, et al. 2001). L'ACT est un outil d'aide à la chronothérapie des cancers (Lévi F et al. 2010). De récentes études ont montré l'utilité de l'ACT comme outil de prédiction de la survie de patients affectés par un cancer colo-rectal métastatiques (Innominato et al. 2009 ; Lévi F et al. 2014 ; Natale V et al. 2015). L'ACT est devenue une méthode de plus en plus importante et répandue pour rendre compte des rythmes d'activité et de repos du patient en clinique et en recherche appliquée (Sadeh A et al. 1995 ; ASDA 1995 ; Morgenthaler et al. 2007 ; Sadeh A et al. 2011).

L'ACT ne peut pas identifier les cycles de sommeil et donc ne peut pas se substituer à la polysomnographie, mais a certains avantages sur la PSG ; notamment de fournir des informations sur le sommeil dans l'environnement naturel. L'ACT est utilisée pour l'évaluation clinique de l'insomnie (Hauri et al. 1992), des troubles du rythme circadien, de la somnolence diurne excessive, du syndrome des jambes sans repos (en plaçant des actimètres autour des chevilles ou des orteils de chaque jambe) (Morgenthaler et al. 2007).

Elle se révèle particulièrement utile lorsqu'elle est associée à un agenda du sommeil, puisqu'elle permet d'apporter des informations objectives sur plusieurs semaines, en complément des informations subjectives recueillies dans l'agenda.

Pour les systèmes qui ont été testés, des études ont montré que l'ACT est indiquée pour déterminer les rythmes de sommeil et pour documenter les effets du traitement de nourrissons ou d'enfants, pour lesquels une polysomnographie peut s'avérer difficile à réaliser (So K et al. 2005).

Il a été montré que l'ACT peut être utilisée comme un indicateur fiable du sommeil des jeunes enfants (So K et al. 2005).

Un système complet d'ACT inclut un actimètre, une borne qui permet de transférer les données à un ordinateur et un logiciel qui permet de modifier les paramètres d'enregistrement et d'analyser les résultats.



Figure 13 : Exemples d'actigraphes (de gauche à droite : Actiwatch® 2, Actiwatch® Spectrum, Actiwatch® Score et Actiwatch® Mini)

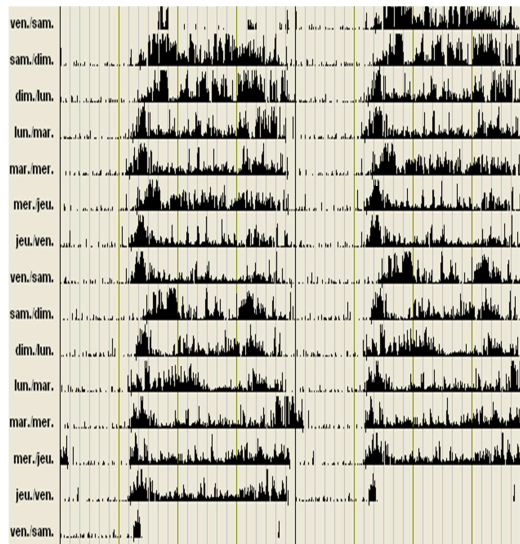


Figure 14 : Actimétrie d'un bon dormeur

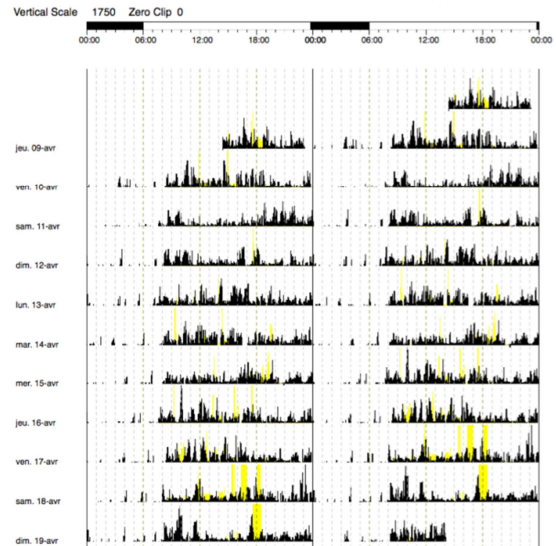


Figure 15 : Actimétrie d'insomnie de maintien de sommeil

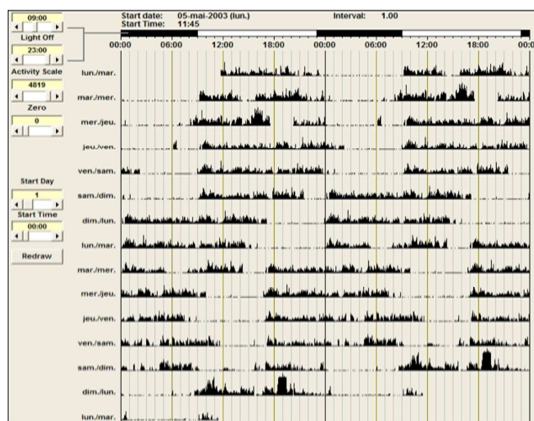


Figure 16 : Actimétrie d'un travailleur posté

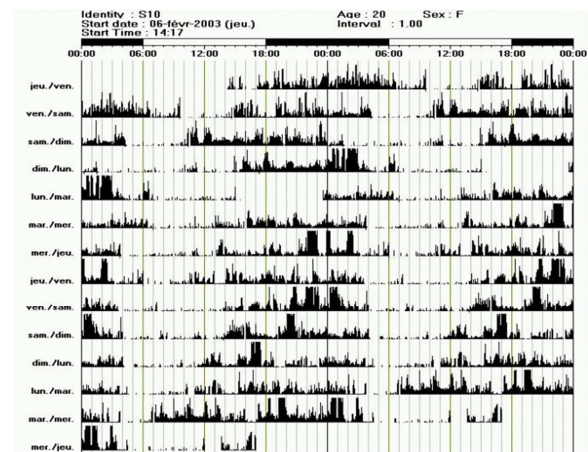


Figure 17 : Actimétrie d'un syndrome de retard de phase

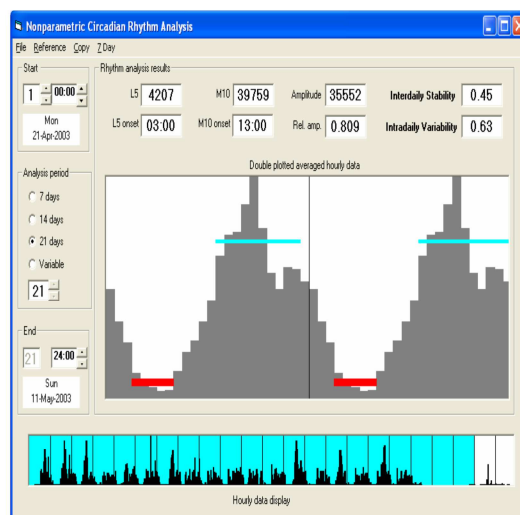


Figure 18 : Profil circadien normal avec un L5 début de à 00h et un début de M10 situé à 07h. à 13h.

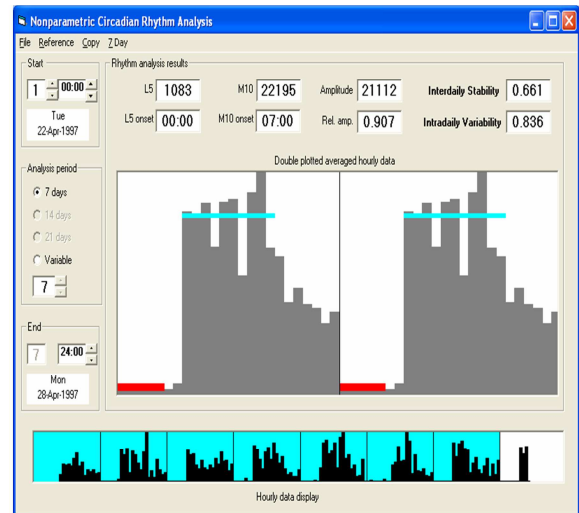


Figure 19 : Profil circadien anormal avec un L5 situé à 3h et un début de M10 tardif situé à 13h.

IV.CLASSIFICATION DES STADES DE SOMMEIL

4.1. Définitions.

Une classification fondée sur l'EEG, l'EOG et l'EMG, est développée et systématisée sous la forme d'un manuel en 1968 (Rechtschaffen A, Kales A. 1968). En 2007, l'AASM (American Academy of Sleep Medicine) a publié de nouvelles règles de codage du sommeil : "*The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events : Rules, Terminology, and Technical Specifications*". Le but de l'AASM était de créer un manuel qui intègre les connaissances et les moyens techniques actuels, qui avaient le défaut d'induire de trop grandes différences dans l'interprétation inter-lecteurs. En 2015, Paquereau J. et Elbaz M. ont traduit ce manuel pour la Société Française de Recherche et de Médecine du Sommeil

Il existe trois états de conscience qui constituent le rythme veille-sommeil : la veille, le sommeil lent et le sommeil paradoxal. Le codage par époque se fait par époques de 30 secondes consécutives et permet d'attribuer un stade à chaque époque. Si 2 stades, ou plus, coexistent dans une seule époque, le stade attribué à l'époque sera celui le plus représenté dans l'époque.

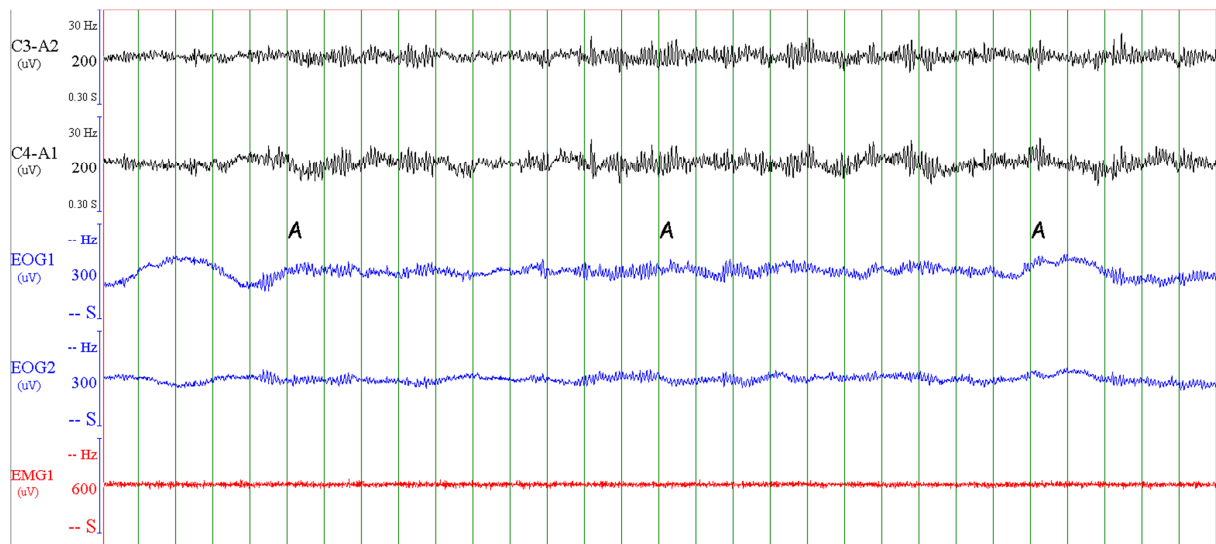
4.1.2. Codage de l'Eveil.

La veille est elle-même divisée en deux états : la veille calme et la veille active. La veille calme au repos (les yeux fermés) correspond à une activité EEG de type alpha (8-12 Hertz), un tonus musculaire présent et une absence de mouvements oculaires rapides. La veille active (les yeux ouverts) est caractérisée par une activité EEG rapide et de bas voltage, et à des mouvements des yeux et des paupières.

- **Codage du sommeil et de l'éveil comme suit :**

Stade E (ou W pour Wakefulness)
(Manque époque Eveil)

| | Coder en stade E (W) : |
|--|---|
| Avec rythme alpha | Si plus de 50 % de l'époque présente du rythme alpha en regard de la région occipitale |
| Sans rythme alpha (10 % des sujets) | Si une des conditions suivantes est présente : Clignements oculaires ayant une fréquence de 0,5 à 2 Hz Mouvements de lecture des yeux Mouvements irréguliers et conjugués des yeux associés à une tonicité du muscle du menton normale ou élevée |



4.1.3. Codage du sommeil lent

Le sommeil lent comprend trois stades de profondeur croissante.

4.1.3.1. Le sommeil lent léger : stades N1 et N2

Le stade N1 est observé lors de l'endormissement et est caractérisé par un ralentissement progressif de l'activité électrique cérébrale : activité EEG de fréquence mixte avec apparition d'ondes thêta (3,5 à 7,5 Hz), tonus musculaire présent à l'EMG et mouvements oculaires lents (fréquence inférieure à 1 Hz) à l'EOG.

Le stade N2 est également caractérisé par une activité EEG de fréquence mixte au sein de laquelle apparaissent de façon intermittente des figures caractéristiques :

- Les complexes K (onde bi phasique avec une première composante négative brève et de grande amplitude suivie d'une onde positive plus longue et de plus faible amplitude) ;
- Et les fuseaux rapides ou *spindles* (12 à 16 Hz).

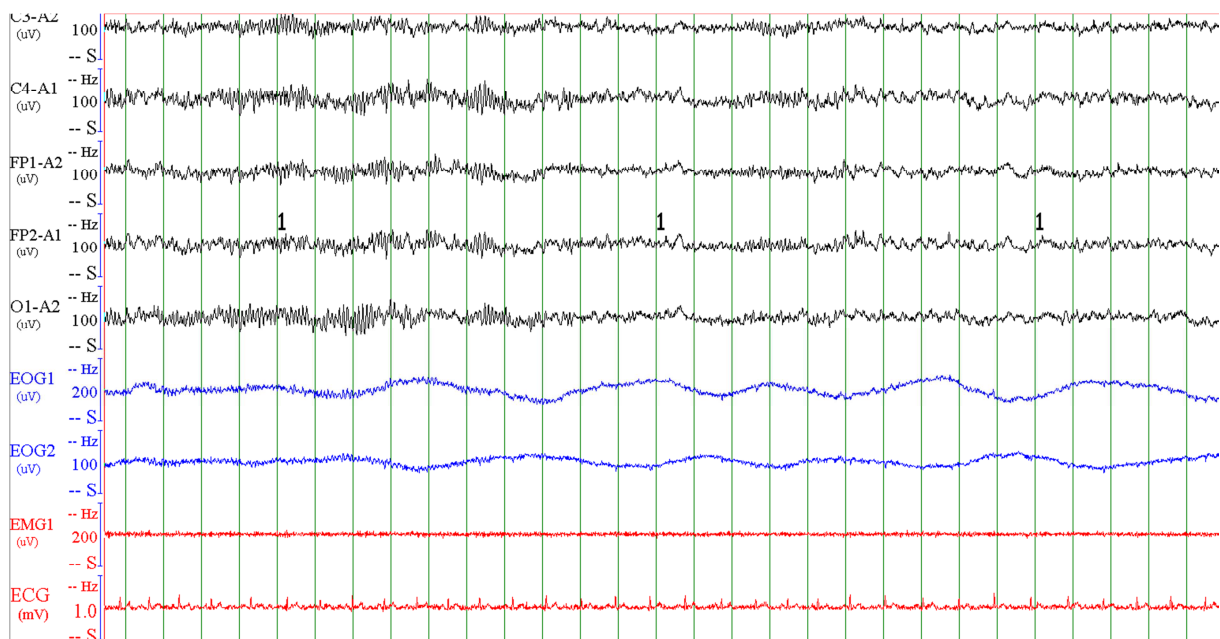
Le tonus musculaire est toujours présent, il n'y a pas de mouvements oculaires.

Ces stades occupent environ 50% de la durée totale du sommeil.

Règles de codage des stades de sommeil

Stade N1 (anciennement NREM1)

| | Coder en stade N1 : |
|--------------------------|---|
| Avec rythme alpha | Si le rythme alpha est remplacé par une activité EEG de fréquences mixtes et de faible amplitude sur plus de 50 % de l'époque |
| Sans rythme alpha | Avec l'apparition d'un des éléments suivants : Activité EEG entre 4 et 7 Hz avec un ralentissement des fréquences de fond ≥ 1 Hz par rapport à celles du stade E Pointes au Vertex Mouvements oculaires lents |



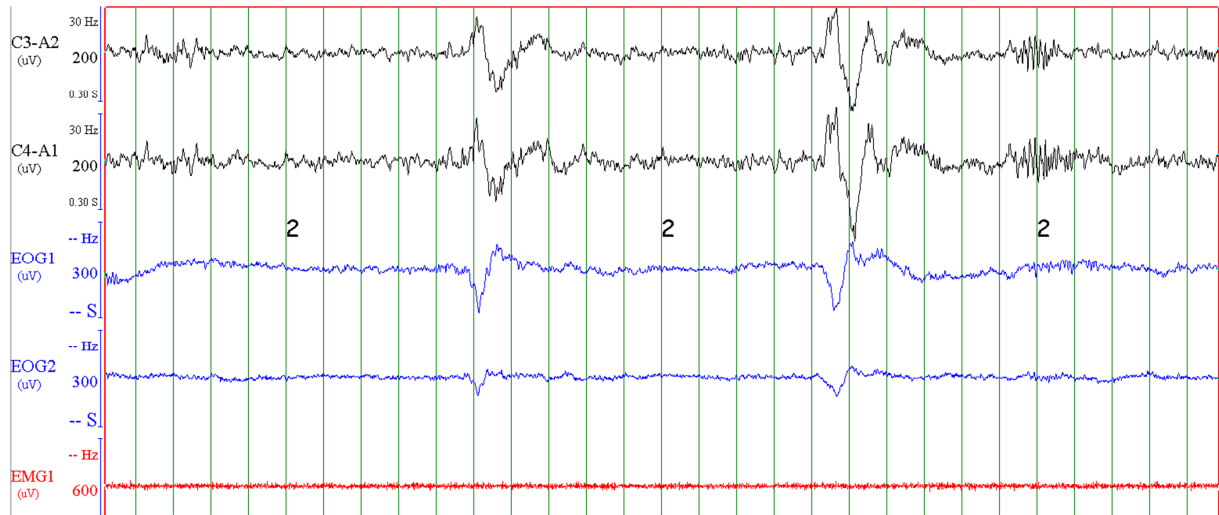
Le stade N2 est également caractérisé par une activité EEG de fréquence mixte au sein de laquelle apparaissent de façon intermittente des figures caractéristiques :

- Les complexes K (onde biphasique avec une première composante négative brève et de grande amplitude suivie d'une onde positive plus longue et de plus faible amplitude) ;
- Et les fuseaux rapides ou *spindles* (12 à 16 Hz).

Le tonus musculaire est toujours présent, il n'y a pas de mouvements oculaires.

Ces stades occupent environ 50% de la durée totale du sommeil.

Stade N2 (anciennement NREM2)

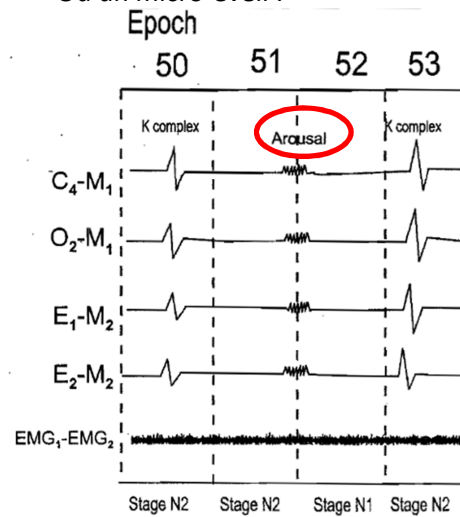


Époque de 30 secondes constituée de haut en bas, des tracés électroencéphalographique obtenus à partir de C3-A2 et C4-A1 (EEG), d'EOG gauche et droit (EOG1 et EOG2), et d'électromyographie (EMG1) de la houppe du menton (EMG1) et du

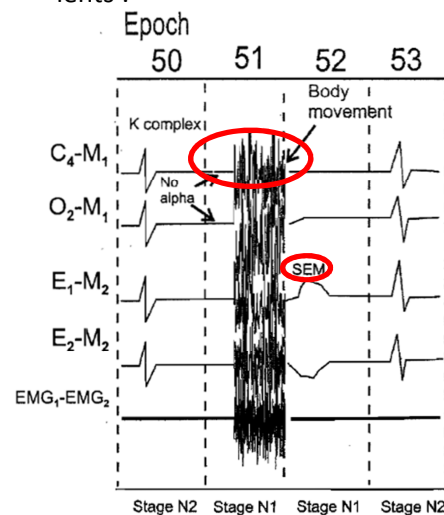
| | |
|------------------------------|---|
| DEBUT du stade N2 | <p>Si un ou 2 des éléments suivants sont présents au cours de la première moitié de l'époque en cours ou lors de la dernière moitié de l'époque précédente :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Un complexe K, ou plus, sans micro-éveil associé • Un fuseau de sommeil ou plus |
| POURSUITE du stade N2 | <p>Apparition de fuseaux de sommeil et/ou de complexes K sans micro-éveil associé et si moins de 20 % de l'époque a une activité EEG d'amplitude > 75 µV et de fréquence comprise entre 0,5 et 2 Hz. Les fuseaux de sommeil et les complexes K doivent chacun durer plus de 0,5 secondes.</p> |

FIN du stade N2

- Transition avec un stade E, N3 ou R
- Ou un micro-éveil :



- Ou un mouvement corporel majeur suivi par des mouvements oculaires lents :



4.1.3.2 Codage du sommeil lent profond

Le tracé EEG est ralenti et présente des ondes delta lentes (0,5 à 2 Hz) d'amplitudes supérieures à 75 microvolts qui représentent 20% d'une époque de 30 s. ou page d'analyse. Le tonus musculaire tend à diminuer tout en étant maintenu, les mouvements oculaires sont toujours absents.

Le sommeil lent profond (ou sommeil à ondes lentes) stade N3

Le tracé EEG est ralenti et présente des ondes delta lentes. Il faut coder en stade N3 lorsqu'au moins 20 % d'une époque est composé d'activité en ondes lentes (amplitude > 75 μ V et fréquences entre 0,5 et 2 Hz, mesurées sur les régions frontales), quel que soit l'âge. Le tonus musculaire tend à diminuer tout en étant maintenu, les mouvements oculaires sont toujours absents.



Epoque de 30 secondes constituée de haut en bas, des tracés électroencéphalographique obtenus à partir de C3-A2, C4-A1, FP1-A2, FP2-A1 et O1-A2 (EEG), EOG gauche et droit (EOG1 et EOG2), EMG de la houppe du menton (EMG1) et du rythme cardiaque (ECG).

4.1.3.3. Codage du sommeil paradoxal ou R

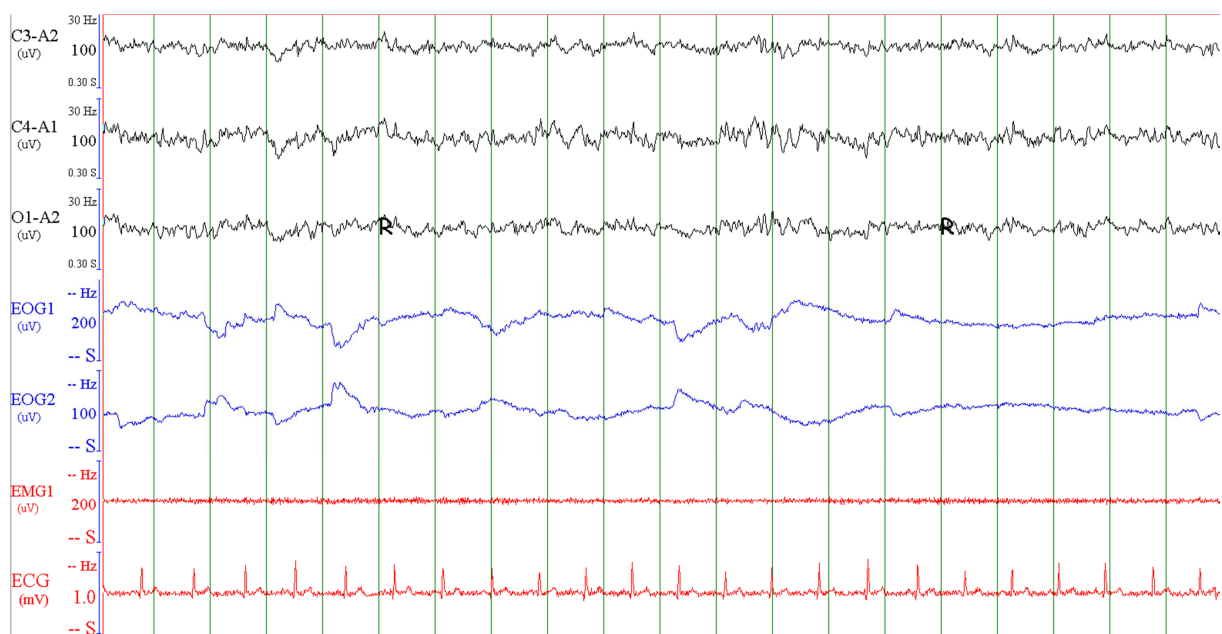
Le sommeil paradoxal s'oppose au sommeil lent par de nombreux aspects.

Le tracé EEG est de fréquence mixte, proche de celle du stade N1, associée à des trains d'ondes thêta, désignées sous le nom d'ondes en dents de scie, et des bouffées d'ondes alpha lentes. L'EMG et l'EOG permettent d'identifier ce stade :

- l'EOG montre des mouvements oculaires rapides (*Rapid Eye Movements* - REM), isolés ou en bouffées REM phasique ou tonique) ;
- l'EMG montre une atonie musculaire, mais cette atonie musculaire est interrompue par de brèves décharges musculaires ou *twiches*, affectant les muscles du visage et des extrémités.

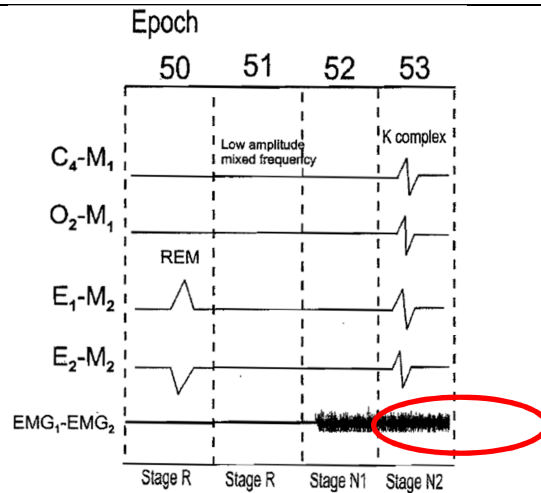
Il s'agit du sommeil du rêve au cours duquel la consommation d'oxygène cérébrale est plus importante que durant les périodes de veille.

Stage R ou stade P (paradoxal) (anciennement REM)

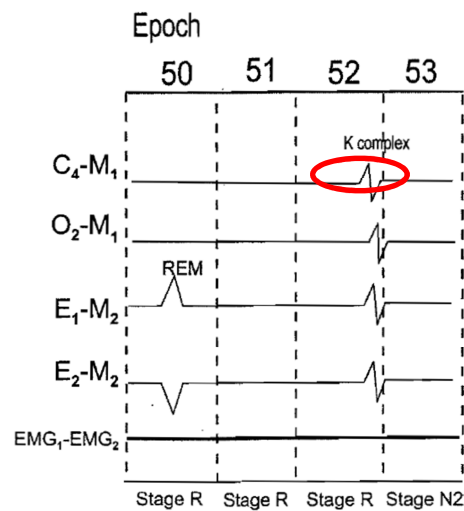


Epoque de 30 secondes constituée de haut en bas, d'électroencéphalogramme obtenus à partir de C3-A2, C4-A1 et O1-A2 (EEG), des tracés EOG gauche et droit (EOG1 et EOG2), d'EMG de la houppe du menton (EMG1) et de la fréquence cardiaque (ECG).

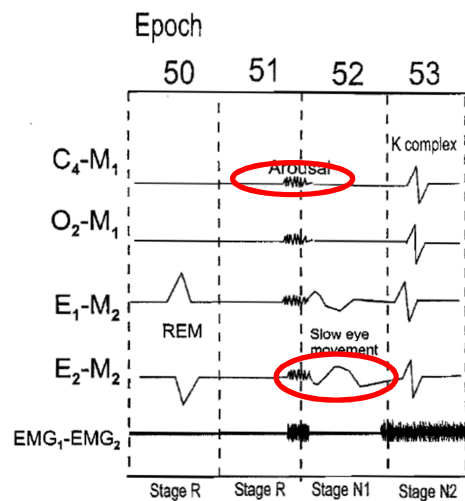
| | |
|-----------------------------|--|
| DEBUT du stade R | EEG de fréquences mixtes et de faible amplitude + Faible tonus musculaire à l'EMG du menton + Mouvements oculaires rapides |
| POURSUITE du stade R | EEG de fréquences mixtes et de faible amplitude + Faible tonus musculaire du menton |
| FIN du stade R | <ul style="list-style-type: none"> • Transition avec un stade E ou N3 • Une augmentation du tonus musculaire du menton au-dessus du niveau du stade R + critères du stade N1 : |



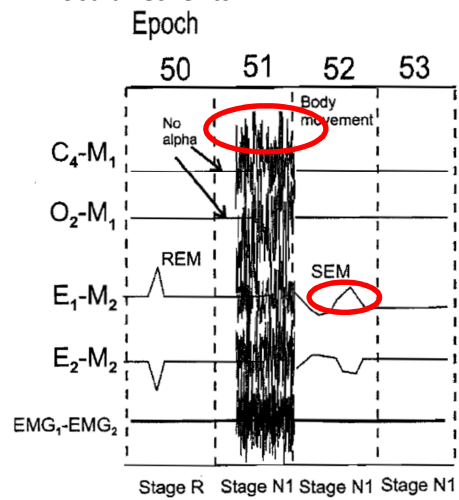
- Un ou plusieurs complexes K non associés à un micro-éveil où des fuseaux de sommeil sont présents dans la première moitié de l'époque en l'absence de mouvements oculaires rapides, même si le tonus musculaire du menton reste faible (coder alors en stade N2) :



- Un micro-éveil suivi par des mouvements oculaires lents :



- Un mouvement corporel majeur suivi par des mouvements oculaires lents :



L'idée d'un enregistrement combiné de différents paramètres électrophysiologiques pour décrire les états du sommeil : la polysomnographie a été initiée vers la fin des années 1920 et des années 1930 dans les études de recherche concernant la physiologie et la psychiatrie. Depuis le premier enregistrement de l'EEG chez l'homme par H. Berger en 1929, les cinq décennies suivantes ont fourni les bases sur lesquelles le niveau actuel de la médecine du sommeil et de la technologie polysomnographique a été fondé. Une grande partie des informations que nous avons proviennent d'études qui ont permis de déterminer le sommeil des rêves (Loomis AL. et al. 1937). Ce n'est que dans les années 50 quand les articles écrits par Aserinsky et Kleitman en 1955 faisant la description des caractéristiques électro-encéphalographiques de sommeil paradoxal (SP ou REM) et de l'association du SP et des rapports au rêve, ainsi que les travaux de Dement et Kleitman en 1957 faisant la description de la variation cyclique du sommeil chez les sujets normaux, que les fondements de la médecine du sommeil prirent racines. Jouvett et al. 1959 décrivirent de manière détaillée les caractéristiques physiologiques du sommeil paradoxal chez le chat.

Un des événements suivants qui ont fait évoluer la médecine du sommeil ainsi que la technologie était le développement d'un manuel standardisé pour la terminologie par Rechtschaffen et Kales en 1968. Cette publication des caractéristiques des stades de sommeil devait fournir un point de référence commun au développement futur de la science. Elle a été probablement la source la plus citée et référée dans la médecine du sommeil, fournissant dès lors une nomenclature, des recommandations de méthodologies techniques et d'une méthode de codage des stades du sommeil.

A cette période, la médecine du sommeil et la polysomnographie étaient encore peu connues. Du début jusqu'au milieu des années 60, la description électro-encéphalographique du sommeil paradoxal ouvrait une perspective clinique qui se développait en Europe (Fischgold H et al. 1965). La découverte de l'apnée du sommeil (Gastaut H et al. 1965 et Jung R et al. 1965) a enfin placé le sommeil comme une entité cliniquement médicale.

Ce n'est qu'en 1974 que le terme polysomnographie a été formulé par Jérôme Holland de l'université de Stanford (Kryger et al., 2000) ; celui-ci avait été utilisé après un examen de routine concernant les paramètres physiologiques, ajoutant les capteurs cardiaques et respiratoires à l'EEG, l'EOG et de l'EMG ainsi que les capteurs cardio-respiratoires liés aux enregistrements du sommeil (Guilleminault et al. 1974).

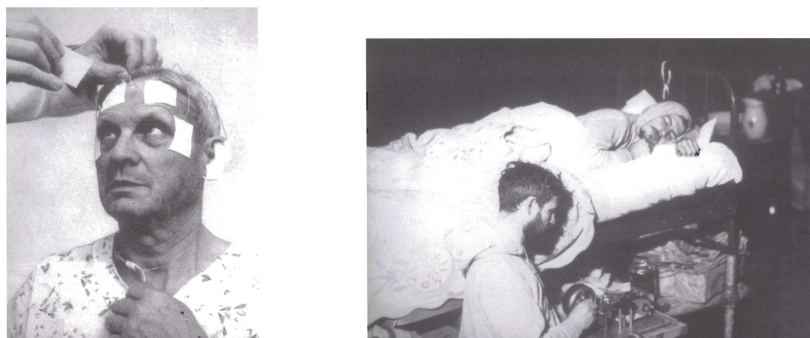


Photo 1 : Enregistrement polygraphique du sommeil du Dr Nathaniel Kleitman en 1938.



Photo 2 : De gauche à droite, Michel Juvet, William Dement, Nathaniel Kleitman et Eugène Aserinsky, après un symposium sur la découverte du REM sleep présenté au meeting de l'Association Professionnelle des Sociétés de Sommeil au mois de Juin 1995. Le Symposium commémorait les 100 ans de Nathaniel Kleitman en Avril 1995.

5.1. Les avancées technologiques de la polysomnographie.

Il y a encore une vingtaine d'année nous étions à l'ère de la polysomnographie analogique. La réalisation des enregistrements de sommeil furent fastidieux. En effet, la technique était assez rudimentaire et chronophage (utilisation de papier encreur et d'amplificateur défectueux au cours d'un enregistrement nocturne). Le praticien était limité aux nombres de chaînes d'enregistrement et donc manquait d'informations pour certaines pathologies du sommeil.

Les techniciens du sommeil devaient bien comprendre l'utilisation des amplificateurs, des filtres ainsi que des fréquences variées connues des paramètres physiologiques enregistrés. La mauvaise utilisation des filtres ou des amplificateurs pouvaient remettre en cause le diagnostic recherché. Le codage des stades de sommeil était analysé manuellement ainsi que son analyse statistique.

Les polygraphes étaient d'énormes machines (photos 3-4). Le stockage et la mise en archive des données enregistrées étaient un immense problème et onéreux.



Photo 3 : Polygraphe Grass, Dr William Dement, Université de Stanford



Photo 4 : Polygraphe REEGA 2000 Alvar, Université Paris Descartes

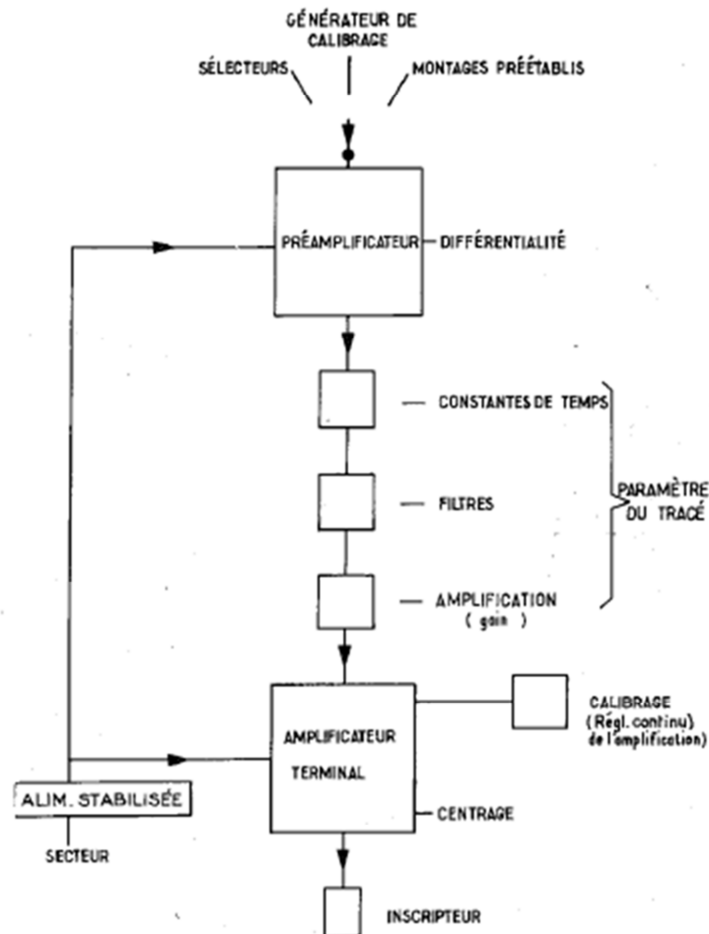


Figure 21 : Schéma d'ensemble d'un polysomnographe analogique Alvar. (D'après Hector, L'enregistrement électroencéphalographique, Masson 1976).

Beaucoup de capteurs pour les appareils d'enregistrement du sommeil étaient construits dans les laboratoires de recherche sur les troubles du sommeil comme par exemple les thermistances nasales pour enregistrer le flux aérien. Ceci représentait un véritable défi. Les oxymètres transcutanés étaient volumineux et encombrant, voire même douloureux. Ils fonctionnaient très mal ou pas du tout sur des patients avec une peau de haute pigmentation.

D'immenses progrès technologiques ont été faits ces vingt-cinq à trente dernières années. A la fin des années 80 et au début des années 90, les nouvelles générations d'ordinateurs et de cartes d'acquisition qui convertissaient les signaux analogiques en numériques. Une nouvelle ère de la polysomnographie numérisée vit le jour. Evidemment comme toute nouvelle technologie, les enregistrements numériques n'étaient pas sans failles. Les capacités du disque dur n'étaient pas suffisantes pour faire fonctionner le programme d'acquisition et enregistrer les données brutes. Trente Mégabytes de disque dur étaient standard. Les données brutes d'une nuit devaient être stockées sur un disque optique. Les vitesses du processeur étaient lentes (80 MHz/sec) ainsi que de fréquentes pannes d'informatique dues à la surcharge des données.

Des équipes de recherche travaillaient à l'analyse fréquentielle du signal EEG, EOG et EMG afin d'en calculer une analyse automatique des stades de sommeil mais sans succès. La technologie récente permet d'avoir des disques durs avec des capacités de plusieurs centaines de Gygabytes ; les vitesses des processeurs ont augmenté de plusieurs GHz/sec. Il faut aussi rajouter que l'on peut stocker plusieurs années d'enregistrement de données en une ou deux nuits d'analyses sur papier. La résolution des moniteurs des ordinateurs peut produire des enregistrements de très bonne qualité. Bien que l'analyse automatique du sommeil ne soit pas satisfaisante, en revanche, les algorithmes de détections des évènements respiratoires sont désormais assez fiables.

De nos jours, le polysomnographe moderne est pourvu de capteurs de ronflement de haute qualité, de thermocouples et de thermistances, de capteurs de l'effort respiratoire. Les appareils d'oxymétrie du pouls placés sur le doigt ont remplacé les oxymètres placés sur l'oreille.

Néanmoins, un patient hospitalisé pour une PSG ne dort pas dans son environnement habituel, ce qui peut donc perturber sa qualité du sommeil et augmenter discrètement les éveils intra-sommeil ainsi que sa latence d'endormissement. Le temps total de sommeil (TTS) ne peut quelque fois pas refléter la réalité (TTS raccourcie) d'une nuit de sommeil. En 2012 Newell J et al. ont montré qu'il existe un « effet première nuit » et donc une variabilité inter-nuits de la PSG. Ce même auteur recommande donc de réaliser deux PSG consécutives afin d'objectiver un trouble du sommeil. Il n'est pas possible d'enregistrer deux PSG consécutives en milieu hospitalier pour des raisons économiques.

5.2 Les avancées technologiques de l'Actimétrie

Les premiers actimètres ont été utilisés afin d'évaluer les rythmes de sommeil de patients souffrant d'insomnie (Hauri et al. 1992) mais aussi chez des bons dormeurs (Conrad et al. 1997). L'actimétrie était un outil de recherche appliquée à certains troubles du sommeil comme l'insomnie ou les troubles de l'horloge biologique.

Ces actimètres étaient volumineux et encombrants et peu acceptés par les patients. (Photo 5). La technologie des accéléromètres était peu précise (fréquence d'échantillonnage <50 Hz, accéléromètre bi-axial) et donc les temps de sommeil étaient surestimés. Le praticien devait réévaluer son diagnostic voire réitérer l'enregistrement actimétrique sur plusieurs jours. Les progrès de la technologie électronique et informatique ont permis de développer de nouveaux actimètres plus légers et mieux acceptés par les patients, avec des spécifications techniques plus précises. Cela a ouvert cette nouvelle technologie à la pratique clinique des troubles du sommeil. (Morgenthaler et al. 2007).



Photo 5 : Modèle d'actimètre GAEWILHER (1990)

Maxime ELBAZ ©

Un actimètre de nouvelle génération le MotionWatch a été développé par des ingénieurs de la société CamnNtech UK et validé par Elbaz et al. 2012 chez une population de 70 patients souffrant de troubles du sommeil.

5.2.1 Principes technologiques du MotionWatch

Il utilise un accéléromètre basé sur la dernière technologie microsystème électromécanique ou MEMS. Cela fournit une mesure très fiable, robuste et reproductible de l'activité physique et du mouvement. Le capteur est capable de mesurer sur 3 axes ; cependant, il est important de noter que seul un axe est utilisé pour calculer les counts de MotionWatch. L'accéléromètre dans le

MotionWatch de mouvement est plus sensible dans un sens comme indiqué dans le schéma ci-dessous :

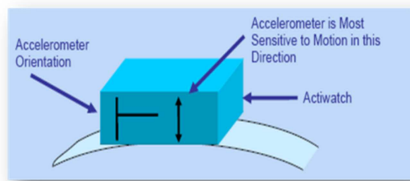


Figure 22 : Schéma d'un actimètre triaxial.



Photo 6 : Modèle MotionWatch

Les mesures d'accélération brutes sont traitées par le logiciel embarqué du MotionWatch pour produire une mesure quantitative de l'activité au cours de chaque époque. Ceci est un processus en quatre étapes, qui est appliquée aux données de l'accéléromètre :

L'axe perpendiculaire de la montre (voir ci-dessus) est échantillonné à 50Hz et soumis à un filtrage de bande passante (3-11Hz) avec une résolution de 25 counts/g et l'accélération de pointe (positif ou négatif) pendant chaque seconde est enregistrée.

Cela se compare à un seuil minimum "immobilité" d'environ 0,1 g. Les valeurs inférieures à ce seuil sont ignorées pour simplifier le graphique d'activité final.

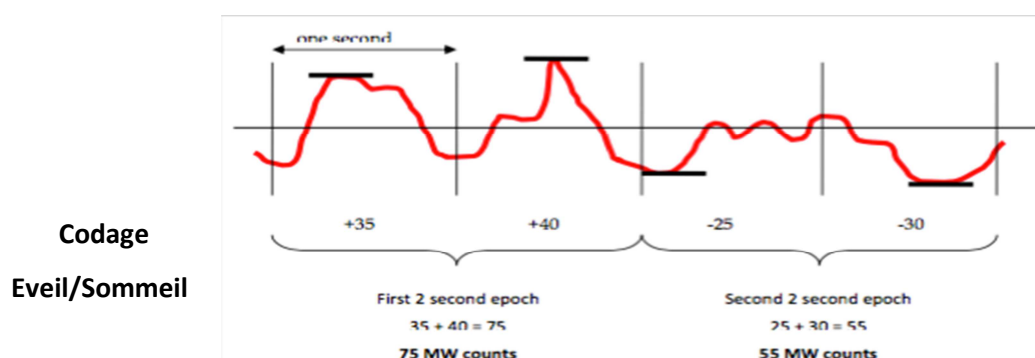
Le résultat de chaque seconde est résumé sur l'époque et mis à l'échelle pour produire un résultat standard dans le test de gabarit contrôlé. Cette valeur est alors comptabilisée comme le nombre de MotionWatch pour l'époque.

5.2.2. Algorithmes de calculs du sommeil et de l'éveil.

Pour le Motionwatch, le count maximal d'activité est relevé toutes les secondes et les données tracées sur l'actogramme sont la somme de ces counts d'activité pour chaque époque (généralement une minute).

Ce processus est illustré dans le schéma ci-dessous, montrant la forme d'onde d'accélération sur deux époques, contenant chacun deux secondes de données.

Sur une époque de 30 secondes par exemple, nous pourrions résumer les 30 valeurs de pointe pour fournir le score d'activité.



L'algorithme de veille / sommeil utilise un seuil pour coder chaque époque de l'activité au sein de la période sélectionnée soit comme le sommeil ou éveil. Un « score » est créé par la totalisation de l'époque en question et ceux qui l'entourent à l'aide de facteurs de pondération en fonction de la longueur de l'époque.

Si ce score est au-dessus du seuil de sensibilité, l'algorithme détectera de l'éveil. En dessous du seuil de sensibilité l'algorithme analysera des périodes de sommeil.

$\text{Eveil} = \text{Score d'Activité} > \text{Valeur seuil sommeil} = \text{Score d'Activité} \leq \text{valeur de seuil}$

Le seuil est réglable entre trois paramètres (faible, moyen et élevé).

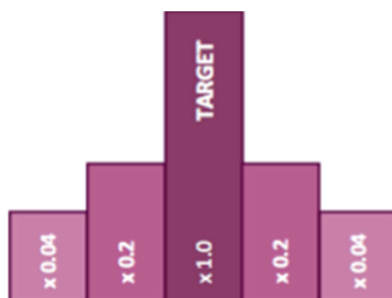
Le score d'activité dépend de la période d'échantillonnage pour les données. Les chiffres suivants montrent les facteurs de pondération appliqués pour chaque époque d'échantillonnage différente :

Pour une époque de 15 secondes, l'époque « cible » (à savoir celle qui sera codée comme sommeil ou éveil) est multiplié par 4, les époques à moins de 2 minutes de la cible sont multipliées par les facteurs, comme indiqué dans la figure ci-dessous. Le score d'activité est la somme de ces valeurs pondérées.

Score d'activité lors de l'utilisation d'une époque de 15 secondes.



Score d'activité lors de l'utilisation d'une époque de 30 secondes.



Avec une époque d'une minute, l'époque « cible » (à savoir celle qui sera codée comme le sommeil ou éveil) est multipliée par 1, les époques à moins de 2 minutes de la cible sont multipliées par les facteurs, comme indiqué dans la figure ci-dessous. Le score d'activité est la somme de ces valeurs pondérées.

Score d'activité lors de l'utilisation d'une époque d'une minute.



Le Score d'Activité pour chaque époque est ensuite comparé au seuil pour déterminer si l'époque est codée comme éveil ou de sommeil. Le réglage « sensibilité » dans le logiciel permet pour 3 différents paramètres comme suit :

| Sensitivity Setting | Threshold Value |
|---------------------|-----------------|
| Low | 80 |
| Medium | 40 |
| High | 20 |

La Validation (Elbaz et al. 2012.) du MotionWatch été réalisée en utilisant un seuil de sensibilité élevé.

La classification en périodes d'activité ou de sommeil dépend du niveau de sensibilité de l'algorithme. En utilisant la sensibilité dite « High » du Motionwatch avec une époque d'une minute, un total de 20 sera suffisant pour désigner l'époque par l'état « éveillé ».

Calcul de l'endormissement

Le calcul de la latence d'endormissement est basé sur l'hypothèse que le sujet aura peu ou pas de mouvement dans la période peu de temps après qu'il se soit endormi.

La période utilisée pour déterminer le début du sommeil est de 10 minutes, donc à une époque de 1 minute, nous testons 10 époques et une époque de 15 secondes, nous testons 40 époques.

Nous utilisons une valeur de seuil pour classer sommeil / éveil au sein de ce test qui est totalement indépendante de la notation de veille / sommeil au cours de la période d'analyse. Le seuil est fixé en fonction de l'époque de la manière suivante :

| Epoch Setting | Threshold Value |
|---------------|-----------------|
| 15 Seconds | 1.5 counts* |
| 30 Seconds | 3 counts |
| 1 Minute | 6 counts |

En outre, nous permettons à certaines époques d'être au-dessus du seuil dans la période d'essai ; le nombre d'époques acceptées dépend également de l'époque comme suit :

| Epoch Setting | Counts Allowed Above Threshold |
|---------------|--------------------------------|
| 15 Seconds | 7 |
| 30 Seconds | 2 |
| 1 Minute | 1 |

Le processus commence alors en regardant la première période des 10 minutes après l'heure de du coucher. Chaque époque est testée par rapport au seuil de la manière décrite ci-dessus. Le nombre d'époques dépassant le seuil est compté. Si le nombre d'époques dépassant le seuil est supérieur au nombre « autorisé », alors le processus est répété avec le début de la première minute précédant l'heure du coucher.

Ce processus continue jusqu'à trouver un bloc de 10 minutes qui satisfasse les deux seuils et critères. Le début de la latence d'endormissement est ensuite marqué comme le début de cette période de 10 minutes.

Calcul de la fin du sommeil

Le calcul de la fin du sommeil fonctionne d'une manière similaire à l'endormissement, sauf que l'on recherche une période de 5 minutes avant l'heure de réveil final qui satisfait les critères de test. Les seuils sont les mêmes que ceux pour l'endormissement. Les chiffres autorisés diffèrent comme suit :

| Epoch Setting | Counts Allowed Above Threshold |
|---------------|--------------------------------|
| 15 Seconds | 11 |
| 30 Seconds | 5 |
| 1 Minute | 2 |

Le processus commence en regardant la période de 5 minutes avant l'heure du réveil final. Chaque époque est testée par rapport au seuil de la manière décrite ci-dessus. Le nombre d'époques dépassant le seuil est compté. Si le nombre d'époques dépassant le seuil est supérieur au nombre « autorisé », alors le processus est répété dès la première minute au lever.

Ce processus se poursuit jusqu'à trouver un bloc de 5 minutes satisfaisant à la fois le seuil autorisé et comme critères. La Fin du sommeil est alors marquée comme la fin de cette période de 5 minutes.

5.2.3. Algorithmes de calculs des rythmes veille/sommeil.

Les enregistrements actimétriques de longues durées montrent des niveaux d'activité rythmique avec une alternance de niveaux d'activité élevés pendant la journée et faibles au cours de la nuit. Ces modèles alternatifs sont connus comme les rythmes circadiens, à partir des mots latins « circa » (environ) et « dies » (jour). Ces rythmes ne sont pas seulement présents dans les niveaux d'activité, mais aussi au niveau hormonal de la température du corps et des événements biologiques pratiquement tous mesurables, y compris les phénomènes moléculaires, physiologiques, comportementaux et cognitifs.

Beaucoup de rythmes circadiens ressemblent à une onde de cosinus, et en effet il existe une longue tradition dans la recherche des rythmes circadiens d'ajuster une courbe de cosinus aux données, et d'utiliser le mésor (moyenne), l'amplitude et la phase de la courbe ajustée comme des variables d'intérêt. On peut par exemple être intéressé de savoir si un groupe de patients est différent d'un groupe contrôle sur leur mésor moyen, l'amplitude ou la phase. Le procédé est connu sous le nom analyse du Cosinor.

Les données d'activité, cependant, ressemblent rarement à une onde de cosinus, et il n'est donc pas approprié d'appliquer l'analyse du Cosinor afin d'obtenir des paramètres valides décrivant les rythmes. Par conséquent, un certain nombre de méthodes de quantification alternatives ont été développées. Ces méthodes ne reposent pas sur l'analyse du cosinor. Les détails sur les formules mathématiques et l'utilité des mesures peuvent être trouvés par exemple dans les articles de Witting W et al. 1990, de Van Someren EJW et al. 1996 et de Van Someren EJW et al. 1997.

Variables non paramétriques des rythmes circadien-Stabilité inter-journaliers (SIJ) ou IS

Une première variable non paramétrique est la stabilité inter-journalière (SIJ). Cette variable quantifie le degré de ressemblance d'activité sur différents jours. Si, par exemple, un sujet se lève tous les jours à la même heure et montre une même période activité/repos tous les jours à la même heure, cela se traduira par une stabilité inter-journalière élevée. La mesure se situe en théorie de 0 à 1, et peut être typiquement de l'ordre de 0,6. Une valeur plus élevée indique un rythme plus stable. Cette variable est sensible aux changements de rythme dans la maladie d'Alzheimer : alors que le vieillissement humain normal est associé à des calendriers d'activités quotidienne plutôt réguliers, voire rigides, les personnes âgées atteints de démence peuvent présenter des profils très différents de jour en jour (Witting W et al. 1990 ; Van Someren EJW et al. 1997)

$$IS = \frac{n \sum_{h=1}^p (\bar{x}_h - \bar{x})^2}{p \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}$$

Variables non paramétriques des rythmes circadiens-Variabilité intra-journaliers (VIJ) ou IV

Une autre variable non paramétrique est la variabilité intra-journalière (VIJ). Cette variable quantifie la fragmentation des périodes de repos (ou de sommeil) et d'activité (ou de veille). Les sujets sains montrent habituellement une période d'activité prolongée et une période de repos prolongée dans chaque cycle de 24 heures. Sous certaines conditions, chez la personne âgée et dans la maladie d'Alzheimer, les périodes de repos et d'activité peuvent être plus courtes, ou fragmentées, par exemple en raison de siestes pendant la journée et des périodes d'agitation nocturne. La mesure de l'IV varie théoriquement entre 0 et 2, les valeurs supérieures indiquant un rythme plus fragmenté,

et est généralement inférieur à 1. Une valeur se rapprochant de zéro décrit une onde sinusoïdale quasi parfaite. (Witting W et al. 1990, Van Someren EJW et al. 1997).

$$IV = \frac{n \sum_{i=2}^n (x_i - x_{i-1})^2}{(n-1) \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}$$

Variables non paramétriques des rythmes circadiens – L5 et M10

Comme mentionné précédemment, il ne convient pas d'adapter une onde de cosinus aux données d'activité. Cependant, il est utile de connaître dans les rythmes circadiens, le niveau de crête, l'amplitude et la phase du rythme. Les variables non paramétriques utiles ont été développés afin de quantifier ces phénomènes rythmiques. Ils sont tous basés sur une courbe de 24 heures en moyenne, calculée en superposant toutes les périodes de 24 heures disponibles. Dans cette courbe moyenne de 24 heures, la séquence des cinq heures moins actives est notée « L5 ». L'activité moyenne au cours de ces cinq heures donne une indication du creux ou du nadir d'activité du rythme, comme par exemple comment les périodes sont reposantes (sommeil) et régulières. L'heure d'apparition de la séquence indique le début des cinq heures les plus reposantes.

D'une manière similaire, la séquence des dix heures les plus actives est notée "M10". L'activité moyenne durant ces dix heures donne une indication du pic du rythme, par exemple comment les périodes sont régulières et actives (éveil). L'heure d'apparition de la séquence indique le début des dix heures les plus actives.

Variables non paramétriques des rythmes circadiens – Amplitude

La différence entre le niveau d'activité moyenne pendant le M10 et le niveau d'activité moyenne pendant le L5 donne une indication de l'amplitude du rythme, et est notée comme « AMP ». Cette mesure est sensible au niveau global de l'activité. Par exemple, si l'on mesure l'activité sur le tronc à la place du poignet, le niveau d'activité va baisser à la fois pendant la journée et pendant la nuit, ce qui entraîne une amplitude plus basse.

Comme une correction pour le décalage de la sensibilité aux mouvements, on peut préférer utiliser l'amplitude relative (RA), qui est calculée en divisant l'AMP par la somme des L5 et M10. La mesure varie théoriquement entre 0 et 1, avec des valeurs plus élevées indiquant un rythme de plus grande amplitude.

Les limites actuelles de l'actimétrie sont :

- Une surestimation du sommeil pendant les périodes de repos, d'immobilité.
- De ne pas discriminer les différents types de mouvements.
- De ne pas identifier les stades et les cycles de sommeil.
- De ne pas identifier la cause de l'insomnie.
- De ne pas diagnostiquer le SAS.
- Un manque de procédures standards pour le codage de l'éveil et du sommeil.

5.3. Les avancées technologiques du traitement du syndrome d'apnées du sommeil.

5.3.1. Définition du syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS)

Le syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS) est une maladie fréquente qui survient chez 4 à 6% de la population adulte. Le risque épidémiologique est de 2 à 3 fois plus important chez les hommes que chez les femmes.

Le SAOS est caractérisé par la répétition d'occlusions complètes (apnées) ou incomplètes (hypopnées) du pharynx ; on parle ainsi souvent de collapsus pharyngé. Ces apnées et hypopnées provoquent une désaturation en oxygène dans le sang et des réactions d'éveils (aussi appelées micro-éveils) qui perturbent l'architecture et la qualité du sommeil.

Une personne est considérée comme pathologique à partir de 10 apnées ou hypopnées, arrêts respiratoires complets ou incomplets de plus de 10 secondes par heure de sommeil. Les pauses respiratoires sont habituellement ponctuées par des ronflements obstructifs importants.

Le SAOS est défini par l'existence de symptômes (sommolence diurne essentiellement) en rapport avec la survenue d'au moins 10 apnées (interruptions de la ventilation de durée >10 s) ou hypopnées (diminutions significatives de la ventilation de plus de 50% du débit respiratoire de durée >10 s accompagnées d'un micro-éveil ou d'une désaturation artérielle de plus de 3%) obstructives (c'est-à-dire avec persistance des efforts respiratoires) par heure de sommeil : ces deux événements respiratoires anormaux sont regroupés sous la forme d'un index d'apnées-hypopnées (IAH) .

5.3.1.1 Conséquences du SAOS.

La première conséquence du SAOS, liée aux perturbations du sommeil, est une hypersomnolence diurne ; celle-ci peut être responsable d'endormissement au travail ou au cours de la conduite automobile. Difficultés de concentration, dépression, dysfonction sexuelle et isolement social sont également fréquemment associés.

Le deuxième type de risque est lié à la désaturation en oxygène ou hypoxie. Les apnées du

sommeil représentent un facteur de risque important pour les troubles du rythme cardiaque, l'hypertension artérielle, et la survenue d'infarctus du myocarde ou d'accidents vasculaires cérébraux.

5.3.1.2 Les traitements du SAOS.

Les patients porteurs d'un syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS) ne pouvaient pas être améliorés par des mesures hygiéno-diététiques (perte de poids) dont l'efficacité est le plus souvent incomplète et transitoire (Harman EM et al. 1982). L'efficacité des traitements pharmacologiques (médroxyprogestérone, protryptilline, acétazolamide...), est rare et le plus souvent incomplète (Peter JH et al. 1987), ainsi que les traitements positionnels visant à empêcher le décubitus dorsal (Cartwright RD et al. 1985). Enfin la chirurgie nasale, chirurgie des tissus mous (pharyngotomie, uvulopalatopharyngoplastie, basiglossectomie, amygdalectomie) s'avère inefficace (Fujita et al. 1981 ; Powell N et al. 1996). Seule la trachéotomie pouvait traiter le SAOS (Kuhlo et al. 1969).

5.3.1.3 La pression positive continue par masque nasale (PPCn) dans le traitement du syndrome d'apnée du sommeil.

Une avancée technologique majeure a transformé le traitement des patients porteurs d'un syndrome d'apnée obstructive du sommeil (SAOS). Ce nouveau syndrome a permis aux ingénieurs, chercheurs et cliniciens de développer de nouvelles technologies pour le traitement du syndrome d'apnée du sommeil, à l'aide d'un compresseur d'air (figure 23 et 24) (pression positive continue par masque nasale des voies aériennes (PPCn)) inventé en 1981 par Collin Sullivan et al. Une idée simple consistant à utiliser la technologie d'un aspirateur domestique monté à l'envers. Le traitement par PPC consiste à maintenir une pression positive, donc supérieure à la pression atmosphérique, dans les voies aériennes supérieures, durant tout le cycle respiratoire, grâce à la pressurisation du circuit ventilatoire par un débit d'air de 20 à 60 L/min. La pression, réglable entre 4 et 20 cm d'eau, peut être délivrée en mode constant ou en mode autopilotée, avec adaptation permanente du niveau de pression à la ventilation du patient et à la détection des événements respiratoires anormaux, grâce à un algorithme interne spécifique à chaque appareil. La pression positive continue (PPCn), est constamment efficace lorsqu'elle est acceptée (ce qui est le cas chez 90 % des patients),

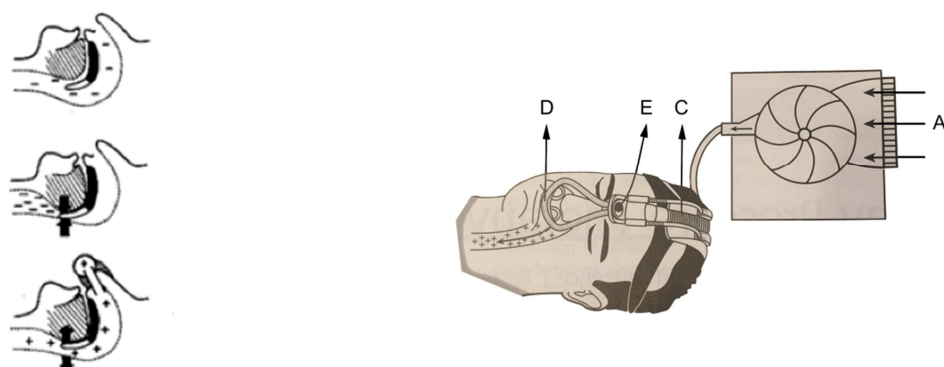


Figure 23 : Principe d'action de la PPCn : action d'une attelle pneumatique exercée par la pression positive continue évitant le collapsus inspiratoire du pharynx. Sullivan CE et al.

Lancet 1981 Apr 18 ; 1(8225) :862-5.

Figure 24: Composants d'une PPC. A. Entrée de l'air de la pièce via un filtre. B. Un ventilateur génère une pression constante. C-D. La pression est délivrée au patient dans les voies aériennes via un tuyau et un masque nasal. E. Un orifice au niveau du masque permet d'expirer le dioxyde de carbone et prévient la réinhalation. D'après Foundations of Respiratory Care. Delmar, p. 413.

Photo 7 : Patient sous PPC autopilotée par masque narinaire.

Centre du Sommeil et de la Vigilance, Hôtel-Dieu de Paris, 2012©.



Photo 8 : Mise en place d'une polysomnographie analogique Medilog™



ActiWave

Photo 9 : Enregistrement Polysomnographique ambulatoire numérisé par ActiWave, Centre du Sommeil et de la Vigilance, Hôtel-Dieu de Paris, 2012©.

5.3.1.4. Le traitement par Pression Positive Continue (PPC) et l'observance

Le traitement de référence du SAOS est donc la ventilation en pression positive continue (PPC). C'est le traitement de première intention des patients porteurs d'un SAOS sévère (défini par une somnolence diurne, associée à un IAH > 30 par heure de sommeil ou IAH <30 par heure de sommeil

et au moins 3 des symptômes suivants : ronflements, céphalées matinales, vigilance réduite, troubles de la libido, hypertension artérielle ou nycturie). En théorie, le traitement par PPC doit être effectué chaque nuit pendant toute la période de sommeil, et éventuellement au cours de la sieste. De nombreux patients ne parviennent cependant pas à tolérer le traitement par PPC et ont même des difficultés à parvenir aux 3 heures quotidiennes de traitement que les autorités de tutelle considèrent nécessaires pour affirmer une bonne observance et conditionnent au renouvellement de la prise en charge. Plusieurs causes peuvent expliquer cette absence de bonne observance :

- des causes anatomiques d'obstruction des voies aériennes supérieures ne permettant pas une bonne progression des flux,
- une intolérance physique et ou psychologique au port du masque (claustrophobie) ou à l'appareil,
- une éducation thérapeutique insuffisante,
- un suivi médical ou technique insuffisant,
- mais aussi la présence de difficultés de sommeil lié au port de l'appareil de PPC ou préexistant à la PPC mais majorés par le traitement.

L'observance des patients vis-à-vis du traitement par PPC revêt une importance particulière car elle est déterminante pour obtenir un effet positif sur la prévention des effets délétères du SAOS. C'est ainsi qu'a été défini de manière hypothétique, mais souvent vérifié par l'expérience, un seuil moyen d'observance de 3 heures par nuit de sommeil :

- Sont considérés comme « observant » les patients ayant une moyenne quotidienne d'utilisation de la PPC supérieure ou égale à 3 heures.
- Sont considérés comme « non observant » les patients ayant une moyenne quotidienne d'utilisation inférieure à 3 heures.

5.3.1.5 Les procédés actuels de surveillance à domicile du traitement par PPC

Il est essentiel de mettre en place une surveillance au domicile de la ventilation par PPC pour contrôler la qualité du traitement au long cours, car l'amélioration clinique des patients est corrélée à la durée moyenne d'utilisation quotidienne de la PPC. Un traitement par PPC efficace supprime les apnées, les hypopnées, le ronflement et la somnolence diurne.

L'observance des patients est actuellement renseignée par les appareils de PPC, qui enregistrent la durée d'utilisation quotidienne de l'appareil par le patient et le nombre de nuits d'utilisation par semaine. La qualité du traitement par PPC peut également être évaluée par la mesure des niveaux de pression délivrés pendant l'utilisation et, pour certains appareils, par la détection des événements

respiratoires anormaux et le calcul d'un index d'apnées hypopnées résiduel.

Les paramètres sont recueillis de façon diverse par les appareils de PPC actuellement disponibles :

Tous ne sont pas équipés d'un compteur horaire permettant de déterminer une observance exacte, les appareils de PPC autopilotés font varier la pression de traitement au cours de la nuit en fonction des anomalies respiratoires rencontrées. Chaque appareil applique des règles d'ajustement de la pression en fonction d'algorithmes qui lui sont propres. Un certain nombre d'études comparatives sur banc d'essai montrent des réactions très variables d'un appareil à l'autre face à une même anomalie nocturne, certains appareils sous-estimant ou surestimant la fréquence de survenue des événements respiratoires.

Les limites actuelles du traitement du SAS par PPCn sont :

- La contrainte de dormir avec un masque nasal ou facial et le manque de bénéfice du traitement (20% d'abandon à la PPCn, Mc Ardle N et al. 1999).
- L'efficacité de ce traitement est moins constante dans le SAS modéré pour un IAH situé entre 10 et 30/heure de sommeil (Barnes M et al. 2002).

Chapitre II- Travail expérimental

Compte tenu des limites actuelles technologiques soulignées dans la PSG, l'actimétrie et la PPC, j'ai voulu dans le cadre de ce travail de thèse, réaliser quatre études chez l'homme en recherche appliquée qui permettent d'y apporter ma contribution.

L'objectif principal de l'étude 1 était de permettre grâce à l'ActiWave d'enregistrer le sommeil de qualité et non parasité par l'environnement en Unité de Soins Intensifs et de montrer ainsi l'évolution possible d'une PSG miniaturisée afin de décrire spécifiquement et de classer les différentes sources et niveaux de bruit ainsi que leur impact sur le sommeil et d'analyser le sommeil sur une période de 24 heures.

L'objectif principal de l'étude 2 était de déterminer la performance d'un algorithme de détection automatique de niveaux faibles de vigilance à partir d'enregistrements polysomnographiques obtenus avec une seule voie en conditions réelles pendant des vols aériens de longue durée, afin de montrer la capacité prédictive de la PSG miniaturisée.

L'objectif principal de l'étude 3 était d'évaluer le Temps Total de Sommeil par 24 heures par actimétrie couplée à un agenda de sommeil dans un groupe de patients atteints de la maladie d'Alzheimer (MA) légère à modérée, et de mieux comprendre comment le temps de sommeil court peut avoir un impact sur les caractéristiques et la gravité de la MA chez ces patients. Il s'agit de montrer que l'actimètre peut être non seulement un élément descriptif mais aussi diagnostique de la sévérité de cette maladie.

L'objectif principal de l'étude 4 était de tester la validité d'un dispositif médical de télésurveillance permettant la détection des apnées et de leur suivi en comparaison à celles enregistrées par polygraphies respiratoires classiques couplées à la PPC dans un échantillon de 22 patients traités pour SAOS. Il s'agit de montrer qu'une télésurveillance simple peut apporter des données valides et suffisantes dans la surveillance de ces malades chroniques.

Les articles relatifs à ces études sont présentés en annexe.

ETUDE 1 : Utilisation d'un Polysomnographe miniaturisé pour évaluer le temps de sommeil sur 24 heures et nuisances sonores en soins intensifs

Elbaz M, Léger D, Sauvet F, Rio S, Champigneulle, Strauss M, Chennaoui M, Mira JP.

Noise severely disrupts sleep in ventilated ICU patients throughout the 24-hour period. Sub score common analysis of 95 040 epochs of sleep and noise of 11 patients."

Article soumis dans PloS One:

1.1. INTRODUCTION

Les patients hospitalisés dans les services d'unité de soins intensifs (USI) ont en général besoin du support d'une ou deux machines vitales, dont un support respiratoire. Il est clair que de tels patients bénéficient d'un environnement optimal vis-à-vis de la sécurité vitale. Cependant beaucoup de patients se plaignent souvent que leur séjour dans leur USI était sévèrement perturbé par le bruit, la lumière et d'un environnement peu propice au repos et au sommeil et à la récupération. Le sommeil de mauvaise qualité est aujourd'hui considéré comme un problème majeur dans les USI du fait de son interaction potentielle avec d'autres maladies psychologiques et somatiques ainsi que de son impact sur la réhabilitation (Aurell J et al. 1985 ; Pochard F et al. 1995 ; Kamdar BB et al. 2012) Plusieurs études ont donc été consacrées ces toutes dernières années au sommeil en USI, mais ces études antérieures ont été limitées par des enjeux majeurs.

- la qualité de l'enregistrement du sommeil polysomnographique (PSG), qui est souvent de mauvaise, en raison de l'interférence des alarmes et du système ventilatoire sur le signal.
- La limitation de l'enregistrement à la nuit, alors que les patients dorment tout au long des 24 heures
- l'absence d'analyses précises des effets du bruit sur le sommeil.

L'objectif de notre étude était donc :

- de permettre grâce à l'ActiWave l'enregistrement d'un sommeil de qualité et non parasité par l'environnement
- de décrire spécifiquement et de classifier les différentes sources et niveaux de bruit ainsi que leur impact sur le sommeil
- et d'analyser le sommeil sur une période de 24 heures.

1.2. MATERIELS ET METHODES

Enregistrement de sommeil et analyses

Un système miniaturisé d'enregistrement ambulatoire multicanaux (Photo 8) (Actiwave®, CamNtech Ltd Royaume-Uni) a été utilisé pour recueillir les signaux de 3 dérivations EEG (Fp1-M2, C3-M2 et O1-M2) et deux voies transversales EOG (E1-M2 et E2-M2). Les signaux bioélectriques ont été digitalisés à une fréquence de 200 Hz et quantifiés à 16 bit entre -500 et 500 μ V, dans une bande passante allant de 0 à 48 Hz. Toutes les données ont été stockées dans des fichiers informatiques en utilisant le format standard EDF. Les électrodes cupules EEG (Ag-AgCl) étaient fixées au crâne via de la pâte adhésive (EC2), conformément aux règles internationales pour le placement des électrodes du système 10–20. Une analyse manuelle des stades d'éveil et de sommeil époque par époque a été réalisée selon les critères de l'American Academy Sleep of Medicine (AASM) (Iber C et al. 2007). Les micro-éveils sont définis comme « un brusque changement des fréquences EEG dont les rythmes alpha, thêta ou/et des fréquences supérieurs à 16 Hz (sans spindles) d'une durée d'au moins de 3 à 15 secondes avec au moins 10 secondes de sommeil stable précédent le micro-éveil » (Iber C et al. 2007).

Evaluation des sources du bruit et niveaux de bruit

Les niveaux sonores et leurs caractéristiques ont été enregistrés et synchronisé avec la PSG à l'aide du microphone du polygraphe T3 (Photo 8) (NoxMedical, Reykjavik, Iceland). La calibration du son était enregistrée en Décibel C (dBC) proche des lits de patients. Les caractéristiques électroniques du microphone T3 sont les suivantes : stockage interne du signal de 8 KHz et une bande passante interne de 3.8 KHz.



Mesure de l'intensité sonore par le système d'acquisition T3 (Nox Medical)



Photo 8: Enregistrements polysomnographique par ActiWave (Camntech®) combiné à la mesure de l'intensité sonore du T3 (Nox Medical®)

L'analyse qualitative (époque par époque de périodes de 30 secondes), des sources de bruit a été réalisée par deux chercheurs experts à l'aide du logiciel Noxturnal version 3.2 (NoxMedical, Reykjavik, Iceland). Les bruits identifiés ont été classés selon trois catégories :

- a) Les alarmes émises par les moniteurs des constantes vitales.
- b) Les alarmes émises par les appareils d'assistance respiratoire.
- c) Les conversations du personnel de soins et des familles.

Une programmation par le logiciel Noxturnal version 3.2 de ces catégories a permis de quantifier automatiquement les niveaux sonores. L'objectif de cette classification était d'objectiver les sources de bruit et de les quantifier en rapport avec les stades de sommeil, des micro-éveils et de calculer des valeurs seuils qui déstructurent l'architecture du sommeil.

1.3. STATISTIQUES

Les enregistrements polysomnographiques et les niveaux sonores ont été synchronisés sur le même logiciel et analysés par périodes (époques) de 30 secondes pour chaque sujet. Pour chaque période de 30 secondes de sommeil (stade N1, N2, N3 ou REM) ou d'éveil, de niveaux moyen et maximal de bruit (en dB) ont été calculés.

Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel R studio (Version 0.99.175 © 2009-2014 RStudio, Inc.). Le niveau de significativité (risque α) a été fixé à $P < 0.05$ pour l'ensemble des analyses. Les variables continues ont été présentées sous la forme moyenne \pm écart type ($m \pm DS$) et les moyennes observées le jour et la nuit ont été comparées avec un test t apparié. Les variables qualitatives ont été présentées sous la forme occurrence et pourcentage [n (%)]. Un test du χ^2 a été utilisé pour tester la relation entre les variables dichotomiques. Lorsque le test était significatif, l'odds ratio et son intervalle de confiance à 95% [OR (95% IC)] ont été calculés. Les odds ratio ont été ajustés (ORa) pour l'heure et l'âge.

La dépendance entre les variables quantitatives a été évaluée en utilisant un test de corrélation de Pearson ($r \geq 0.6$ and $p < 0.05$). Une analyse de variance (ANOVA) a été utilisée pour évaluer l'effet des facteurs quantitatifs sur les variables qualitatives. Une régression logistique a été réalisée pour estimer la probabilité d'apparition des événements (éveil, micro éveil, transitions) en fonction du niveau de bruit. Un niveau de significativité $P < 0.05$ pour le critère de Wald a été considéré comme suffisant pour mettre en évidence un impact du niveau de bruit sur ces facteurs. Les résultats sont présentés sous la forme OR avec leur intervalle de confiance à 95%. La qualité du modèle a été

évaluée avec un test de Likelihood. L'effet du niveau de bruit sur variables quantitatives non binaires (plus de 2 catégories, notamment le stade de sommeil) a été évalué avec une régression logistique multinomiale.

Les patients inclus dans cette étude observationnelle étaient sous ventilation mécanique et ont répondu aux critères d'inclusions suivant : résolution pour la maladie pour laquelle le patient avait été intubé, stabilité cardio-vasculaire sans aucun besoin de vasopresseurs, pas de sédation continue pour au moins trois jours et oxygénation adéquate définie par une paO_2/FiO_2 cmH₂O d'au moins 150 mmHg avec pression positive en fin d'expiration (PEEP) jusqu'à 8 cmH₂O.

1.4. RESULTATS

Onze sujets (10 hommes et 1 femme, âgés de 64,2±13,6, IMC 29,2±5,4) ont été inclus dans l'étude.

Caractéristiques du sommeil (n=11)

| Stades de sommeil | Sommeil sur une période de 24 heures | Jour (8h – 22h) | Nuit (22h – 8h) | Jour vs. nuit p |
|--------------------------|--------------------------------------|-----------------------|-----------------------|--------------------|
| TTS, min | 502.2 [283.2 – 718.9] | 168.5 [142.5 – 243.3] | 356.9 [188.6 – 590.9] | 0.001 |
| N1, min | 112.1 [41.2 – 155.1] | 32.1 [6.9 – 38.8] | 98.2 [29.3 – 123.1] | 0.002 |
| N1, % TST | 22.3 [14.6 – 30.7] | 17.3 [4.6 – 21.7] | 21.5 [7.5 – 28.5] | NS |
| N2, min | 315.2 [242.1 – 480.3] | 125.5 [52.3 – 144.7] | 233.0 [143.3 – 364.0] | 0.002 |
| N2, %TST | 62.7 [54.2 – 77.3] | 68.7 [64.2 – 78.3] | 62.1 [55.4 – 69.6] | NS |
| N3, min | 55.2 [0 – 81.5] | 23.5 [0 – 81.5] | 39.7 [0 – 98.8] | NS |
| N3, % TST | 9.0 [0 – 19.7] | 3.5 [0 – 22.6] | 6.5 [0 – 23.6] | NS |
| REM, min | 20.1 [0 – 41.1] | 5.3 [0 – 15.1] | 19.8 [0 – 0.38] | 0.04 |
| REM, % TST | 4.0 [0 – 9.7] | 1.5 [0 – 3.9] | 3.9 [0 – 10.1] | NS |
| Micro-éveils, n/h | 20 [6 – 32.6] | 2 [0 – 16.6] | 20 [8 – 22.7] | 0.03 |

La qualité d'enregistrement du sommeil était excellente pour tous les 11 sujets et aucune donnée n'a été exclue basée sur l'analyse réciproque de la qualité du signal de sommeil. L'analyse finale porte sur **95 040 époques de 30 secondes (Figure 25)**. Les périodes non identifiées en raison d'artéfacts ou de perte de signal représentait moins de 0,2% du total des résultats.

Sujet de l'étude

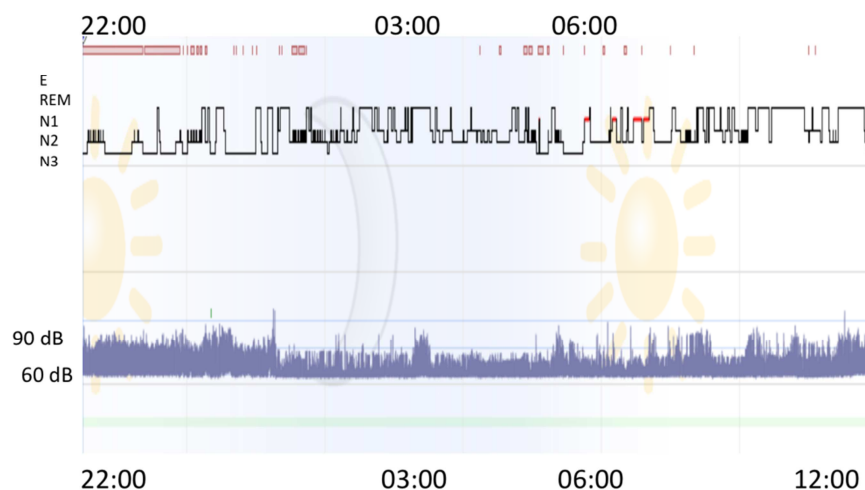


Figure 25 : Evolution du sommeil en fonction des niveaux sonores d'un patient intubé et ventilé sur une période de 18h.

Le temps total de sommeil médian (TTS) sur 24 heures était de 8,3 heures (502 [283.2 – 718.9] minutes) avec un tiers (168.5 minutes [33%]) se produisant pendant la journée (entre 8h et 22h). Le sommeil REM **représentait** seulement 4% du TTS pendant les 24 heures, ce qui est bien plus bas que le taux habituel chez les bons dormeurs (15 à 20%) (National Institute of Mental Health. 2013). Le sommeil N3 représentait 9% du TTS, un chiffre aussi plus bas que le pourcentage habituel chez les bons dormeurs (15 à 20%) (National Institute of Mental Health. 2013). Les pourcentages de N1, N2, N3 et du sommeil REM **n'étaient** pas considérablement différents entre les périodes diurnes et nocturnes.

Le nombre médian de micro-éveils par heure pendant la nuit était environ dix fois plus élevé que pendant le jour (20[6 – 32.6]) vs. 2 [8-22.7] ; $p=0.03$).

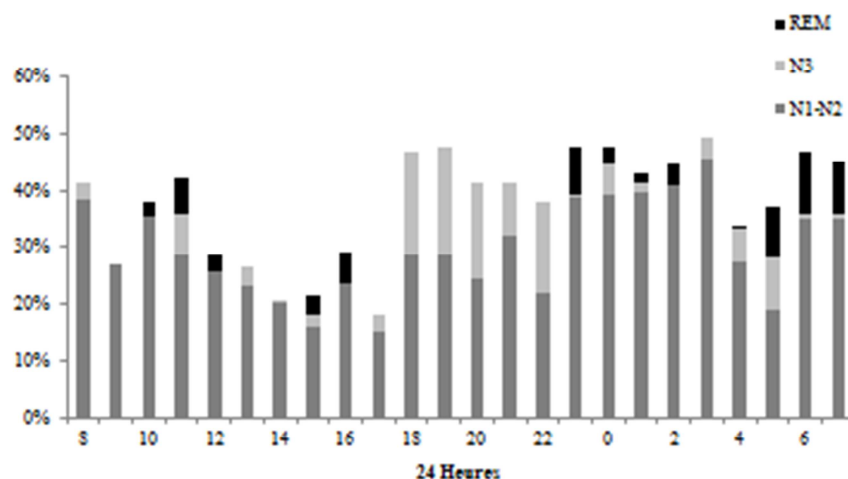


Figure 26 : Les pourcentages médians de chaque stade de sommeil pendant 24 heures : le sommeil REM parmi 11 sujets ne s'est pas produit dans l'après- midi entre 13h et 14h et entre 17h et 20 h ainsi que dans la matinée entre 8h et 9h.

Les caractéristiques du bruit sont données sur le tableau ci-dessous.

Le niveau médian et la gamme d'écart interquartile du bruit dans les chambres était 72,2 dB [65.1-80.2], plus élevé pendant le jour que la nuit, mais avec un niveau médian persistant de 70,2 dB la nuit.

Qualitativement, le nombre de bruits d'alarme médian par heure (moniteur des constantes vitales ou appareil d'assistance respiratoire) n'était pas vraiment différent entre le jour et la nuit. On peut noter qu'à l'inverse, le nombre des bruits des conversations du personnel soignant médian par heure était statistiquement plus élevé pendant le jour que pendant la nuit (28[10-53], vs 5[4-15], $p=0.02$).

Caractéristiques du bruit (n=11)

| Valeurs du bruit | Période de 24h | Jour(8h – 22h) | Nuit (22h – 8h) | Jour vs. nuit p |
|---|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| Niveau sonore, dB | 72.2 [65.1 – 80.2] | 74.2 [68.1 – 80.2] | 70.2 [65.1 – 80.3] | 0.01 |
| Typologie du bruit: | | | | |
| Alarmes, n/h | 38 [25-51] | 22 [14-24] | 18 [15 – 23] | NS |
| Alarme des Respirateurs mécaniques, n/h | 101 [50 – 120] | 55 [38 – 57] | 49 [41-62] | NS |
| Paroles, Conversations du staff, n/h | 28 [10 – 53] | 26 [9 – 43] | 5 [4 – 15] | 0.02 |

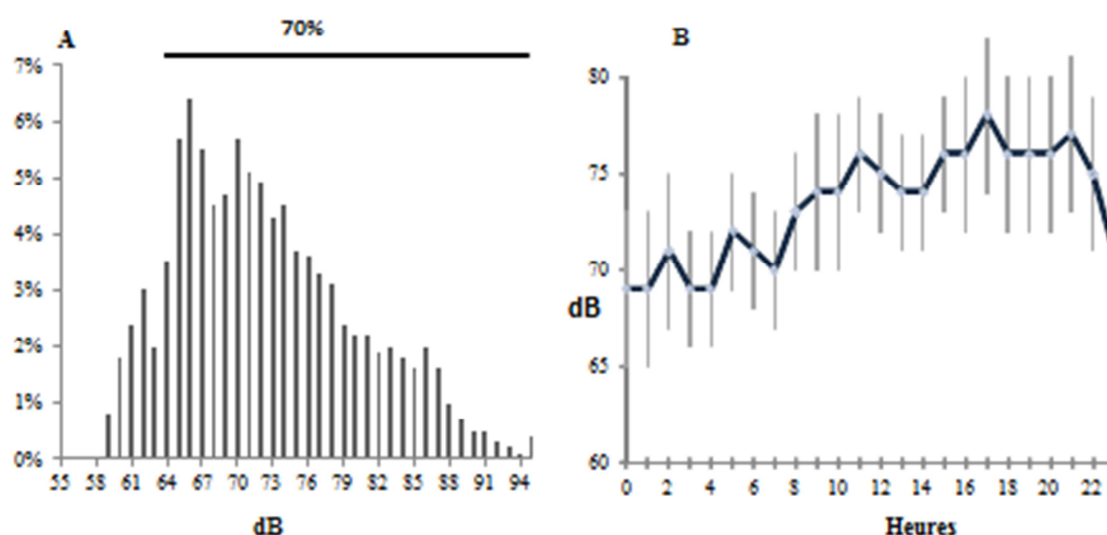


Figure 27 : Evolution du bruit sur 24h en USI. La partie gauche représente le pourcentage respectif du nombre total d'occurrence de bruit pour chaque unité de 59 à 95 dB, 70% des occurrences sonores sont observées entre 65 et 95 dB. Sur la partie droite sont représentées les moyennes des niveaux sonores en dB pour chaque heure sur une période de 24 heures.

L'impact du bruit sur le sommeil

Une augmentation significative (95% CI>1) du bruit sur le sommeil avait été observée dans la période d'éveil avec un bruit maximum plus de 63 dB pendant le jour (8h-22h) et de 59dB pendant la nuit (22h-8h) (Figure 28). Les Figures 28 A et B montrent le pourcentage de chaque stade de sommeil médian pour un niveau de bruit médian lors des périodes du jour et de la nuit. Le sommeil N3 et REM se produisent avec des niveaux de bruit de 80dB la nuit. Il n'y avait pratiquement pas de sommeil REM pendant le jour avec des niveaux de bruit de 80dB ; il faut cependant noter que le sommeil N3 persistait. Les Figures 28 C et D montrent des Odds ratio qui induisent des éveils pendant les périodes de sommeil aussi bien le jour que la nuit. Les profils de la courbe sont très différents, avec un profil seuil limite à 63 dB pendant le jour, et un Odd Ratio progressif et plus bas qui augmente après 59 dB pendant la nuit.

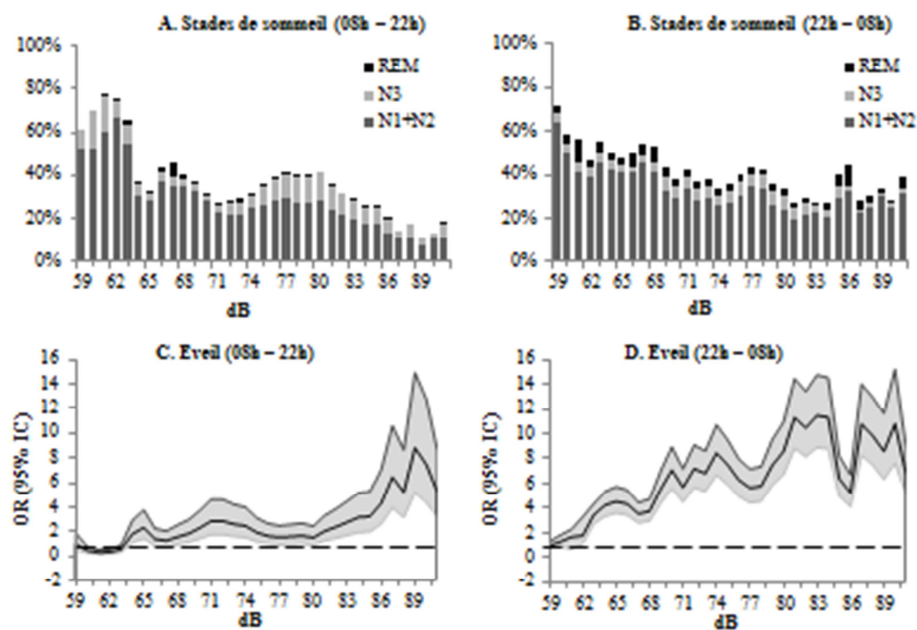


Figure 28 : Le Sommeil et l'Eveil en fonction du niveau sonore.

A and B, pourcentages respectifs médians de chaque stade de sommeil en fonction du niveau sonore médian lors des périodes de jour (8h – 22h) et de nuit (22h – 8h).

C et D, OR (95% IC) risque d'induire de l'éveil pendant le sommeil en fonction du niveau sonore médian lors des périodes de jour (8h – 22h) et de nuit (22h – 8h).

L'analyse multinomiale des effets du niveau du bruit sur les stades de sommeil est indiquée sur le tableau ci-dessous. On peut dire qu'il y avait globalement un effet significatif du bruit sur N1, N2 et du REM quelle que soit la période (jour ou nuit) mais non sur N3.

Régression logistique multinomial entre les stades de sommeil et le bruit (dB)

| Nuit (22h – 08h) | | | Jour (08h – 22h) | | |
|------------------|---------------------|---------------------------|------------------|---------------------|---------------------------|
| | Critère de Wald (P) | OR (95% IC) | | Critère de Wald (P) | OR (95% IC) |
| Eveil | | 1.0 (-) | | | 1.0 (-) |
| N1 | -21*** | 0.93 (0.93 – 0.94) | -13*** | | 0.97 (0.96 – 0.97) |
| N2 | -36*** | 0.95 (0.94 – 0.96) | -19*** | | 0.97 (0.96 – 0.97) |
| N3 | 1.3 | 1.01 (1.00 – 1.02) | -0.83 | | 1.00 (0.99 – 1.01) |
| REM | -15*** | 0.91 (0.88 – 0.91) | -10*** | | 0.96 (0.95 – 0.97) |

* P<0.05, *** P<0.001, OR (95% IC) = Odd ratio et 95% d'intervalle de confiance.

Les ajustements des risques relatifs (Odds) afin de promouvoir l'éveil pour chaque étape de sommeil sont indiqués dans le tableau 4. Le bruit induit d'une manière significative l'éveil (95%IC>1) du N1-N2 et le sommeil REM lorsque le niveau était inférieur à 80dB pour le N1-N2 et le sommeil REM et inférieur à 85dB pour le N3.

Les analyses logistiques régressives ont montré que les niveaux de bruit avaient un impact significatif sur les occurrences de l'éveil (p<0.001), des micro-éveils (p<0.001) et les transitions de sommeil à l'éveil du N2 à l'éveil. Il n'y a pas d'effet spécifique prédictif de l'éveil à cause du niveau du bruit qui a

été observé pour le N1, N3 ou les stades du REM. Le risque relatif pour les éveils devient significatif (95% IC>1) quand le niveau du bruit était de >77dB.

Régression logistique entre des variables dépendantes et les niveaux de bruit (dB)

| Variable dépendante | Coefficient | DS | Test statistiques- critère de Wald | OR (95% IC) | Likelihood ratio test |
|---------------------|---------------|--------------|--|---------------------------|-----------------------|
| Eveil | 0.049 | 0.009 | 1965*** | 1.05 (1.04 – 1.05) | 206*** |
| Micro-éveils | 0.018 | 0.004 | 15.4*** | 1.02 (1.01 – 1.03) | 15.0*** |
| Transitions | -0.028 | 0.004 | 58.8*** | 0.97 (0.96 – 0.98) | 61.6*** |
| <i>N3 à E</i> | 0.052 | 0.031 | 1.7 | 1.05 (0.99 – 1.12) | 2.7 |
| N2 à E | 0.048 | 0.009 | 27.6*** | 1.05 (1.03 – 1.07) | 26.2*** |
| <i>N1 à E</i> | -0.014 | 0.02 | 0.6 | 0.99 (0.95 – 1.02) | 0.6 |
| <i>REM à E</i> | 0.066 | 0.05 | 1.8 | 1.07 (0.98 – 1.17) | 1.6 |

*** P<0.001, OR (95% CI) = odd ratio et 95% d'intervalle de confiance

Il ne fait aucun doute que toutes les sources de bruit aient eu un impact significatif sur les transitions de stades de sommeil et d'éveil ; cependant les alarmes des respirateurs ont eu le plus gros impact : sur le nombre de micro-éveils pendant la période diurne 7,4 (6,1 -8,7) et de 10.9 (9,8-11,9) pendant la période nocturne.

Influence des sources sonores sur les transitions de stades du sommeil et sur les micro-éveils.

| | Jour (08h – 22h) | Nuit (22h – 08h) |
|---|------------------|-------------------|
| | ORa (95%IC) | ORa (95%IC) |
| Transitions des stades de sommeil: | | |
| Alarmes, n/h | 1.9 (1.5 – 2.4) | 1.9 (1.5 – 2.4) |
| Alarme des Respirateurs mécaniques, n/h | 2.6 (2.3 – 2.9) | 1.8 (2.3 – 2.9) |
| Paroles, conversations du staff, n/h | 2.0 (1.6 – 2.4) | 2.0 (1.6 – 2.4) |
| Autres, n/h | 1.9 (1.5 – 2.4) | 1.8 (1.8 – 3.2) |
| Micro-éveils: | | |
| Alarmes, n/h | 4.9 (3.4 – 6.7) | 9.8 (8.6 – 11.3) |
| Alarmes des respirateurs mécaniques, n/h | 7.4 (6.1 – 8.7) | 10.9 (9.8 – 11.9) |
| Paroles, conversation du staff, n/h | 3.0 (2.4 – 3.6) | 5.2 (4.5 – 6.1) |
| Autres, n/h | 3.8 (2.3 – 6.3) | 8.4 (6.9 - 10.1) |

ORa = OR ajusté sur l'heure et l'âge.

1.5. SYNTHÈSES DES RESULTATS

Ce travail a permis de montrer que :

L'ActiWave un polysomnographe miniaturisé est un outil performant pour enregistrer le sommeil en USI : facilité de mise en place au chevet du patient, recueil et analyse des signaux EEG, EOG et EMG d'excellentes qualités (0.2% d'artéfacts).

L'AW combiné au T3 permet d'explorer l'impact du bruit sur le sommeil de patients hospitalisés en USI.

Concernant le sommeil des patients :

- **Le TTS est élevé dans ce groupe de patients.** Nous avons trouvé un TTS médian de **6 heures** par nuit (356.9 minutes [188.6-590.9]), et **2,5 heures** pendant la journée (168.5 minutes [142.5-243.3]).

La qualité de sommeil est plus perturbée que la quantité de sommeil.

Le pourcentage médian de N3 est de 6,5% [0-23,6], et du sommeil SP est de 3,9% [0-10,1] les niveaux de bruits médians nocturnes (70,2dB [65,1-80,3]) sont très élevés.

Concernant le bruit :

- **60% des réveils pendant la nuit sont associés à un bruit supérieur à 77dB.**
- **Les alarmes respectives des enregistreurs des constantes vitales et celles des respirateurs artificiels de l'USI perturbent de manière significative le sommeil 9.8 (8.6-11.3) et 10.9 (9.8-11.9) avec pour ORa (95%IC) des patients intubés et ventilés.**

1.6. DISCUSSION

À notre connaissance, c'est une des premières études (Freedman NS et al. 2001, Gazedam JA et al. 2013) permettant d'évaluer de manière aussi précise sur les plans qualitatif et quantitatif l'impact des nuisances sonores en USI sur la qualité et la quantité de sommeil par polysomnographie (PSG) couplé à un microphone. Nous avons défini, de manière très précise, les niveaux seuil maximum perturbant l'architecture du sommeil sur une période de 24 heures chez les patients hospitalisés en Unité de Soins Intensifs.

Le sommeil peut être perturbé par de multiples facteurs chez les patients en Unité de soins intensifs : douleur, température élevée, lumières, stress, fonctions métaboliques, impact de la ventilation mécanique, effets secondaires de certains médicaments, et aussi le bruit. (Gabor JY et al. 2003)

La PSG est l'enregistrement de référence pour évaluer la macrostructure et la microstructure du sommeil. Néanmoins, son utilisation en USI est assez limitée due au recueil de nombreux artéfacts liés aux appareils d'assistance respiratoire, aux moniteurs de constantes vitales et aux seringues électriques. (Knauert MP et al. 2014 ; Knauert MP et al. 2014). Nous avons donc utilisé un mini-polysomnographe non invasif : l'Actiwawe (AW) fiable pour l'analyse du signal afin d'évaluer les paramètres de sommeil à 100% époque par époque de tous nos sujets.

L'avantage de ce polysomnographe miniaturisé (AW), à l'instar des polysomnographes standard, est que l'AW est collé sur le scalp du patient et que la longueur des électrodes EEG est très courte. Ainsi donc nous avons pu limiter un très grand nombre d'artéfacts dus aux machines électroniques environnantes. Ceci pourrait aussi expliquer la raison pour laquelle le TTS a été retrouvé comme normal chez nos patients avec une médiane de 502,2 [283,2-718,9] minutes. En effet, la méta-analyse de 65 études de PSG incluant 3577 sujets (5 à 102 sujets), a retrouvé un TTS moyen chez les adultes âgés de 65 ans (64,2± 13,6 ans) d'environ 360 minutes par nuit. (Ohayon MM et al. 2004).

Un autre objectif de notre étude était d'évaluer le sommeil sur une période de 24 heures, et non pas uniquement la nuit, ce qui donne une meilleure idée de la réalité pour les patients en USI. Les patients sont allongés dans leur lit pendant 24 heures et il va sans dire que leur sommeil ne suit pas un profil mono-épisode. Dans notre groupe, les patients dormaient en moyenne 6 heures par nuit (356.9 minutes [188.6-590.9]), mais aussi un temps total de sommeil médian de 2,5 heures au cours de la journée (168.5 minutes [142.5-243.3]). Il n'y a eu qu'une étude antérieure qui a essayé d'évaluer le sommeil de jour et nuit sur 24 heures (Elliot R et al. 2013). Nous pensons que ce facteur est essentiel pour mieux comprendre l'impact du sommeil pour un pronostic en USI.

La qualité de sommeil avait été plus perturbée que la quantité de sommeil chez nos patients. Le pourcentage médian de N3 était de 6,5% [0-23,6] comparé aux 12-15% dans la méta analyse citée ci-dessus. De plus le pourcentage de REM médian était de 3,9% [0-10,1] contre 18-22%. Cette mauvaise qualité avait été rapportée auparavant (Bosman K et al. 2007). Nous observons un lien significatif entre les changements des stades de sommeil, des micro-éveils et du bruit, ce qui explique partiellement les faibles pourcentages de N3 et du REM par rapport au TTS.

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a recommandé le sommeil comme un des meilleurs indicateurs de nuisance sonore. Elle recommande aussi des niveaux de bruit n'excédant pas 35 dBA LAeq dans les hôpitaux dans les services où les patients sont traités ou en observation, ce qui correspondrait à LAmax de 40dBA (Berglund B et al. 1999). Notre étude a évalué avec minutie pour la première fois les niveaux de bruit dans les chambres en USI toutes les 30 secondes pour 95 040 périodes de bruit, de sommeil et d'éveil par patient. La source de bruit était aussi classifiée manuellement en 4 catégories toutes les 30 secondes : alarmes, respirateurs artificiels et les conversations des employés ainsi que " toute autre source". Évidemment, d'autres études avaient déjà montré que le bruit perturbait d'une manière significative le sommeil dans les USI (Gabor JY et al. 2003 ; Freedman NS et al. 2001) ; cependant elles n'avaient pas eu la possibilité d'évaluer le sommeil sur une période de 24 heures. Les auteurs ont rapporté que le bruit n'était responsable que de moins de 30% des éveils (Gazedam JA et al. 2013). Quant à nous, nous avons noté que le bruit supérieur à 71dB était associé avec 60% des réveils pendant la nuit. Le niveau de bruit nocturne médian (70,2dB [65,1-80,3]) était considérablement plus élevé que les valeurs recommandées par l'OMS des niveaux de bruit >59dB la nuit (22h -8 h) et >63dB pendant la journée induisant d'une manière significative les éveils des patients dans les USI. De plus les alarmes et les respirateurs artificiels de l'USI perturbent de manière significative le sommeil des patients. Le but de notre étude n'est pas de donner des recommandations sur le type de machines à utiliser, mais de trouver des techniques de réduction des niveaux de bruits des moniteurs et des appareils d'assistance respiratoire pendant l'hospitalisation de patients en USI. Une sensibilisation à la problématique du sommeil de patients hospitalisé en USI est fortement recommandée au personnel soignant et aux familles de patients.

Nous sommes bien conscients que notre étude ait des limitations.

Nos résultats sont basés par exemple sur un enregistrement PSG de 24 heures. C'est l'effet première nuit qui veut que le sommeil enregistré lors d'une première nuit de PSG soit plus perturbé

que le sommeil régulier, et que deux nuits soient nécessaires normalement pour faire des essais pharmaceutiques dans l'insomnie.

Nous n'avons pas pris en compte l'éclairage lumineux des chambres en USI. La lumière altère les rythmes veille/sommeil ainsi que le sommeil. Nous admettons qu'un mauvais éclairage des chambres perturbe le sommeil des patients en USI (Gazedam JA et al 2013, Bano M et al. 2014). Dans notre étude nous n'avons pas évalué les facteurs circadiens qui peuvent influencer l'horloge biologique. Une perspective à cette étude serait d'évaluer plus précisément les rythmes circadiens au long cours des patients par actimétrie du poignet.

Une autre limitation de notre étude est le faible échantillon de patients ($n=11$), qui ne peut pas être représentatif de la population hospitalisée en USI. Nous nous sommes cependant délibérément concentrés sur cette étude préliminaire sur des patients avec une durée moyenne de séjours de $22,1 \pm 18,5$ jours, évitant la période immédiate d'urgence post-diagnostic. Nous sommes convaincus que nos résultats consolident et élargissent les connaissances antérieures en ce qui concerne le fait qu'un mauvais sommeil est un problème permanent pour les patients en USI.

Article publié dans IEEE Transactions on bio-medical Engineering 61(12). June 2014

In-Flight Automatic Detection of Vigilance States Using a Single EEG Channel.

Sauvet F. Bougard C. Coroenne M. Lely L. Van Beers P. **Elbaz M.** Guillard M. Léger D. Chennaoui M.

ETUDE 2 : En environnement extrême : Utilisation d'une voie EEG d'un polysomnographe miniaturisé pour la détection d'états de vigilance altérées en environnement

2.1 INTRODUCTION

Lors d'opérations aériennes, l'hypovigilance est la principale erreur humaine impliquée en cas d'accidents mortels (Bourgeois-Bougrine, S et al. 2003 ; Yen, JR., et al. 2009 ; Wright, N. et al. 2004 ; Sahayadhas, A., et al. 2012). La fatigue, induite par l'augmentation du temps passé à la tâche (Samel, A., et al. 1997), ainsi que la somnolence, déterminée par le temps précédemment passé éveillé et la rythmicité circadienne, peuvent altérer la vigilance (Bourgeois-Bougrine, S et al. 2003). D'une part, la fatigue en vol intervient dans environ 20 % des vols moyen-courrier et 40% des vols long-courrier (Bourgeois-Bougrine, S et al. 2003). Entre 41 % et 54 % des pilotes ont d'ailleurs déjà rapporté que "la fatigue avait nuit à la sécurité du vol, « au moins une fois » au cours de leur carrière (Yen, JR., et al. 2009). D'autre part, il a été montré que les vols avec un décollage en fin d'après-midi induisent des privations de sommeil et des niveaux de somnolence plus conséquents que des vols avec décollage en début de matinée (Yen, JR., et al. 2009). Ainsi, les vols long-courriers nécessitant que les pilotes et l'équipage soient éveillés pendant le creux circadien du rythme de la vigilance (02 :00 – 06 :00) sont particulièrement à risque (Lowden, A. et al. 1998, Wegmann, H.M., et al. 1986).

Les pilotes et membres d'équipage sont également concernés par d'autres facteurs tels que le manque de sommeil, des périodes de repos insuffisantes (durée de sommeil inférieure à 6-7 heures avant un vol), vols de nuit réguliers et décalages horaires fréquents qui affectent la vigilance (Yen, JR., et al. 2009). La combinaison de ces différents facteurs, augmentant le risque d'endormissement, induit couramment des périodes de sommeil volontaires, plus particulièrement lors de vols long-courriers (Roach, G.D., et al. 2011). La fatigue et la somnolence atteignent même parfois des niveaux si élevés que des périodes de sommeil involontaires sont également observées au cours des vols (Lowden, A. et al. 1998). Même dans l'US Air Force, la moitié des pilotes avoue s'être endormie au moins une fois pendant une mission (Caldwell, J.A et al. 2002). Actuellement, en dépit des efforts consentis pour mettre en place des programmes de gestion de la fatigue, de la somnolence et des altérations des performances, les pilotes sont toujours exposés à ces facteurs de risque (Lagarde et

al. 1994). La détection des périodes de sommeil involontaires des pilotes est devenue un enjeu majeur pour l'amélioration de la sécurité des vols. Néanmoins la combinaison d'une sieste combinée à une aide pharmacologique peut être bénéfique sur les performances cognitives et psychomotrices des pilotes (Lagarde D et al. 1995).

Afin de confirmer la prévalence des états d'hypovigilance au cours des vols, des enregistrements polysomnographiques ont été menés dans plusieurs études (Wright, N. et al. 2004 ; Wright, N. et al. 2012 ; Lal, S.K. et al. 2005. Bien que de nombreux indicateurs physiologiques (mouvements oculaires, fréquence cardiaque, rythme activité/repos...) aient enregistrés de manière à évaluer le niveau de vigilance, le signal électroencéphalographique (EEG) est considéré comme le plus sensible, prédictif et fiable (Sahayadhas, A., et al. 2012, Lal, S.K. et al. 2005, Papadelis, C., et al. 2009). Il a été montré que la diminution des performances était associée à la diminution du niveau de vigilance, représentée par une augmentation de l'activité des bandes thêta (θ) et alpha (α) du spectre de puissance du signal EEG (Picot, A., et al. 2009, Léger D. et al., 2009) en contraste avec une diminution de l'activité dans la bande beta (β) (Papadelis, C., et al. 2009 ; Picot, A., et al., 2009 ; Okogbaa, O.G. et al. 1994 ; Berthomier, C., et al., 2007 ; Léger D. et al. 2011) ou de leur association (Delorme, A. et al. 2004). Toutefois, cette méthode d'analyse de la vigilance pour l'EEG nécessite un nombre important de voies EEG. Par conséquent, cette technique, du fait d'un long temps de préparation et pouvant gêner le pilote dans son activité, a été considérée comme non adaptée aux enregistrements en vol. Plus récemment, différents travaux ont révélé l'intérêt de n'utiliser qu'une seule voie EEG pour le codage des stades de sommeil (Ruehland, W.R. et al. 2011), la classification automatique de ces stades de sommeil (Berthomier, C., et al. 2007) et pour la détection automatique de la baisse de vigilance des conducteurs (Picot, A., et al. 2008).

L'objectif de cette étude était de déterminer la performance d'un algorithme de détection automatique de niveaux faibles de vigilance à partir d'enregistrements obtenus avec une seule voie EEG pendant des vols réels de longue durée.

2.2. MATERIELS ET METHODES

Sujets

Quinze volontaires masculins en bonne santé (âge : $33,2 \pm 7,2$ ans) de la patrouille maritime (Base aéronavale de Lann Bihoué) ont été recrutés via un affichage local pour participer à cette étude. Ils ont complété une Echelle d'Epworth (ESS), une version française du Sleep Disorders Questionnaire (SDQ-FV)⁽²¹⁾ et ont été interrogés sur leur qualité de sommeil, leur niveau de somnolence diurne et

leurs antécédents médicaux. Les sujets ne devaient présenter aucun antécédent médical, ni trouble du sommeil, présenter une bonne qualité de sommeil et un score normal à l'échelle d'Epworth (<10).

L'ensemble des sujets a signé un formulaire de consentement éclairé avant d'être inclus dans l'étude, qui respectait les principes de la déclaration d'Helsinki (1962). Les sujets ont été assurés de la confidentialité des données transmises et enregistrées pour les besoins de l'étude.

Protocole

Cette étude a été menée au cours de 15 vols réels de plus de 8 heures en situations opérationnelles (Breguet Atlantic 2 ou Dassault Falcon 50 de la patrouille maritime), avec décollages et atterrissage à l'aéroport militaire de Lann Bihoué (France, Code de l'organisation de l'aviation civile internationale : LFRH). Les enregistrements ont été menés au cours de vols de nuit principalement.

Après le briefing précédant le vol, 30 minutes avant le décollage, les électrodes et le matériel d'enregistrement étaient posés par un médecin sur chaque sujet. La qualité du signal était vérifiée après 2 min d'enregistrement (1 min avec les yeux ouverts et 1 min avec les yeux fermés), en utilisant un logiciel spécialement développé sur Matlab[®]. Cette période était considérée comme une période d'éveil, sans artefact et était ensuite utilisée comme période de référence. Les données étaient enregistrées en continu pour chaque sujet depuis la période précédant le décollage jusqu'après l'atterrissage, alors que les sujets réalisaient leurs activités habituelles. Le matériel était enlevé après l'atterrissage et les données étaient stockées puis transférées pour analyse. La somnolence subjective (Karolinska Sleepiness Scale, KSS) et la tolérance du port du matériel étaient évaluées après le vol à partir d'un questionnaire. Il était également demandé aux sujets de faire part des périodes de sommeil ayant eu lieu au cours du vol.

Enregistrements

Le système miniaturisé d'enregistrement ambulateur multicanal (Actiwave[®], CamNtech Ltd Royaume-Uni) a été utilisé pour recueillir les signaux de 2 dérivation EEG (C3-M2 et O1-M2) et une voie transversale EOG (E1-M2 et E2-M2). Les signaux bioélectriques ont été digitalisés à une fréquence de 200 Hz et quantifiés à 16 bit entre -500 et 500 μ V, dans une bande passante allant de 0 à 48 Hz. Toutes les données ont été stockées dans des fichiers informatiques en utilisant le format standard EDF. Les électrodes cupules EEG (Ag-AgCl) étaient fixées au crâne via de la pâte adhésive (EC2), conformément aux règles internationales pour le placement des électrodes du système 10-20. Des électrodes auto-adhésives ont été utilisées pour les enregistrements EOG. Le système

($F_i = \frac{s_i^2}{s_{ref}^2}$). Le seuil permettant de considérer la présence d'artefacts ($F_{1-\lambda_{art}/2} < F < F_{1-\lambda_{art}/2}$) était défini par $\lambda_{art} = 2$.

- *Etape 2 : Analyse*

Tout d'abord, le signal EEG non filtré était traité en utilisant une transformée rapide de Fourier (FFT) toutes les 2 secondes (recouvrement de 50 %) avec la méthode de Welch (fenêtre de Hamming) (Landis, J.R. et al. 1977). La puissance spectrale était calculée pour les bandes de fréquence suivantes : θ (4-8 Hz), α (8-12 Hz), et β (16-26 Hz). La puissance relative était ensuite calculée pour chaque bande (i.e. α_{rel} , β_{rel} et θ_{rel}) selon un rapport avec la puissance spectrale totale (4-26 Hz) (EEG_{power}). Ensuite, afin de lisser les signaux relatifs α_{rel} , β_{rel} et θ_{rel} et pour rejeter les valeurs anormales, l'énergie a été filtrée chaque seconde en utilisant un filtre médian dans une fenêtre glissante. Le ratio $(\alpha+\beta)/\theta$ a également été calculé.

Deuxièmement, les comparaisons de moyennes ont été réalisées pour les bandes α_{rel} , β_{rel} et θ_{rel} afin de comparer la puissance moyenne relative des fenêtres glissantes (\bar{M}_i , 30 périodes d'1 seconde) avec la puissance moyenne relative de la fenêtre fixe de référence (\bar{M}_{ref} , 60 périodes d'1 seconde) en utilisant un test-T bilatéral de Student (Picot, A., et al. 2008). Le test était réalisé avec la variable U_i , qui suivait une loi centrée normale réduite avec la variable :
$$U_i = \frac{\bar{M}_{ref} - \bar{M}_i}{\sqrt{\frac{s_{ref}^2}{60} + \frac{s_i^2}{30}}}$$

L'égalité des moyennes était ensuite testée ($-U_{1-\lambda/2} < U < U_{1-\lambda/2}$) avec un seuil de confiance λ fixé à 2 pour chaque voie EEG. Lorsque la valeur normalisée de la puissance relative était supérieure (pour α_{rel}), ou inférieure au seuil (pour β_{rel}), la condition était considérée comme un état de « faible vigilance ». Autrement, la condition était considérée comme « éveillé ». Cette méthode ne nécessitait pas d'apprentissage ou de jeux de données d'essai. Le seuil était déterminé automatiquement à partir de la puissance relative de la fenêtre fixe.

Le test a été réalisé à partir de la puissance relative des signaux, calculée chaque seconde (i.e. fenêtre de 30 sec, avec un recouvrement de 29 secondes). La même méthode a été utilisée pour le ratio $(\alpha+\beta)/\theta$. Le seuil λ était fixé à 4 pour toutes les voies (Picot, A. et al. 2008).

Troisièmement, pour chaque fenêtre d'une seconde, α_{rel} et β_{rel} ont été fusionnées en utilisant la fusion par logique floue, qui est basée sur la théorie des ensembles flous (Hanley, J.A. et al. 1982). Pour cela, $\mu_{Dr}(\alpha_{rel})$ et $\mu_{Dr}(\beta_{rel})$ étaient définis comme fonctions d'appartenance, ce qui représentait le degré d'appartenance de α_{rel} et β_{rel} (considéré indépendamment), pour l'état de « somnolence » en utilisant l'équation suivante avec les paramètres $a' = -5$, $b' = -1,5$, $a'' = 1,5$ et $b'' = 5$ (Picot, A. et al. 2009 ; Reyner, L.A. et al. 1998).

$$\mu_{Dr}(x) = \begin{cases} 0 & \text{if } x < -5 \\ 0.5 \cdot \frac{x - a'}{b' - a'} & \text{if } -5 \leq x < -1.5 \\ 0.5 & \text{if } -1.5 \leq x < 1.5 \\ 0.5 + \frac{x - a''}{b'' - a''} & \text{if } 1.5 \leq x < 5 \\ 1 & \text{if } x > 5 \end{cases}$$

La décision finale $Dr(\alpha_{rel}, \beta_{rel})$ était réalisée en utilisant l'équation suivante :

$$Dr(\alpha_{rel}, \beta_{rel})_i = \frac{\mu_{Dr}(\alpha_{rel})\mu_{Dr}(\beta_{rel})}{\mu_{Dr}(\alpha_{rel})\mu_{Dr}(\beta_{rel}) + \mu_{Aw}(\alpha_{rel})\mu_{Aw}(\beta_{rel})}$$

Dans cette équation, $\mu_{Aw}(x)$ était la fonction d'appartenance de l'état « éveillé » et la complémentaire de $\mu_{Dr}(x)$ [i.e. $\mu_{Aw}(x) = 1 - \mu_{Dr}(x)$]. Ce dénominateur était utilisé afin de normaliser $Dr(\alpha_{rel}, \beta_{rel})$ entre 0 et 1. Le personnel était considéré comme « somnolent » quand $Dr(\alpha_{rel}, \beta_{rel})$ était supérieur à 0,5 (Picot, A. et al. 2009).

- *Etape 3 : Classification*

L'algorithme de recouvrement générait une décision élémentaire chaque seconde pour chaque bande de fréquence analysée. Un vote de majorité simple, parmi 20 tests consécutifs sur les scores de décision élémentaire, assurait une résolution de classement final comparable à celle pouvant être réalisée par les experts. Si pendant un intervalle de 20 secondes, le système classait au moins 11 fois comme « somnolent », alors la décision finale pour la période était « somnolente ». Sinon, l'état « éveillé » était retenu. En plus de la flexibilité temporelle, cette loi décisionnelle était supposée compenser l'effet de changements soudains pouvant survenir lors de sorties de classement successives (Tsai, P.Y. et al. 2009).

Scorage visuel

Les polysomnographies ont été scorée visuellement et indépendamment (Somnologica™ ; Medcare, Reykjavik, Iceland) par 2 spécialistes du sommeil en s'appuyant sur les règles éditées par l'AASM par périodes de 20 secondes (Iber C. et al. 2007). De plus, il était demandé à chaque expert de quantifier les micro-sommeils par périodes de 10 secondes. Lorsque des différences étaient observées entre les 2 experts, une classification consensuelle était mise en œuvre.

2.3. STATISTIQUES

Fiabilité inter-experts

Une comparaison entre les 2 experts a été réalisée pour chaque sujet. Le taux d'accord période par période était défini comme le pourcentage de la période qui était désigné par le même état par les 2 experts. Un test de Kappa (κ) était mené pour étudier le niveau d'accord (Landis, J.R. et al., 1977) et corrigé ensuite pour la probabilité d'accord due au hasard. L'interprétation a été réalisée à partir des niveaux décrits par Landis et Koch : $\kappa > 0,8$ (Accord), $0,60 < \kappa \leq 0,80$ (Bon), $0,41 < \kappa \leq 0,6$ (Raisonnable), $0,21 < \kappa \leq 0,60$ (Faible), $\kappa \leq 0,20$ (Mauvais) (Landis, J.R. et al. 1977).

Comparaison scorage par algorithme vs experts.

La méthode proposée dans cet article fournissait une décision binaire (« éveillé » ; « somnolent ») alors que la base de données était analysée selon 5 niveaux (éveillé, NREM stade N1, N2, N3] et sommeil REM). De plus, les experts classaient des intervalles de 20 secondes sans recouvrement (période) alors que le système automatisé générait une décision pour chaque seconde (Figure 30). Afin de comparer les résultats obtenus avec la décision consensuelle finale des experts, les 5 niveaux de décision des experts ont été convertis en une décision binaire (« éveillé » ; « somnolent »). Par ailleurs, chaque période de 20 secondes classée par les experts était directement comparée à la décision générée par le système automatique.

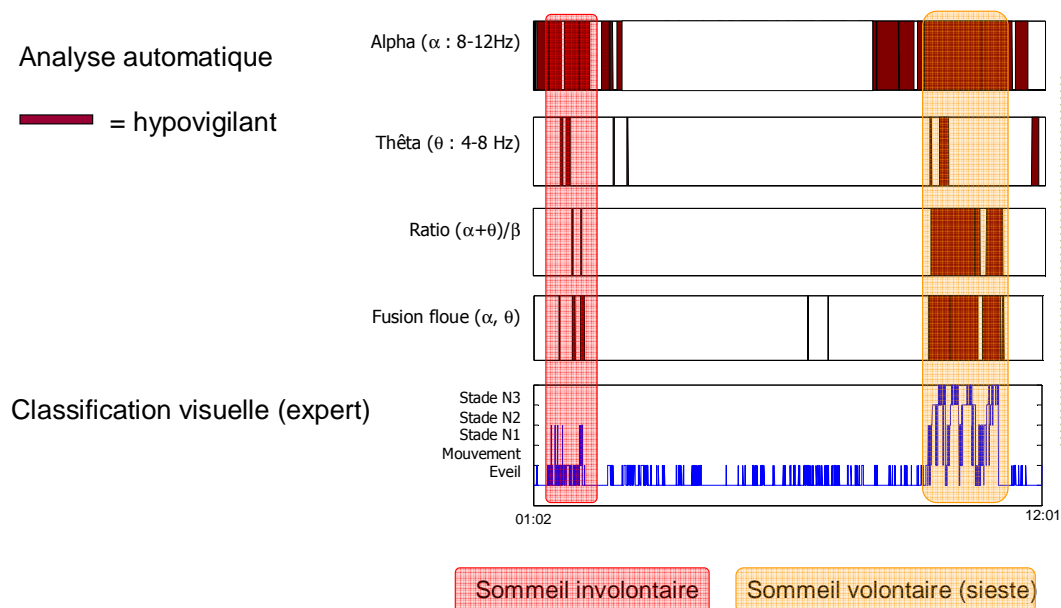


Figure 30 : Comparaison de l'analyse automatique de l'hypovigilance et du scoring par les experts

Le niveau de performance de l'algorithme était comparé avec les résultats obtenus par les 2 experts (scoring consensuel des stades de sommeil) afin de déterminer l'utilisation possible d'une seule voie EEG pour l'analyse automatisée (Berthomier, C., et al. 2007). Les périodes étaient ensuite comparées une à une et classées selon un tableau de contingence. Le taux de bonnes détections (TPrate), reflétant la sensibilité de la méthode et correspondant au ratio entre le nombre de décisions « somnolent » des experts et le nombre de décisions automatiques réellement « somnolent » (TP) était calculé. Le taux de fausses alarmes (FPrate) était considéré comme le ratio entre le nombre de décisions « éveillé » des experts et le nombre de mauvaises décisions automatiques « somnolent » (FP). FPrate était égal à 1-spécificité (Hanley, J.A. et al. 1982). Les résultats étaient représentés par une courbe ROC (Receiver Operating Characteristic), traçant TPrate en fonction de FPrate. L'objectif était d'obtenir le plus haut TPrate avec le plus faible FPrate (Hanley, J.A. et al. 1982).

Ensuite, le pourcentage de bonne classification était déterminé comme le pourcentage de périodes qui étaient désignées par le même état entre l'algorithme automatique et la classification visuelle consensuelle des 2 experts. La qualité de cet accord était testée pour chaque sujet et pour chaque bande de puissance avec un test kappa (κ) (Landis, J.R. et al. 1977). Finalement, le κ moyen global et l'erreur standard étaient calculés pour chaque bande de puissance et comparés avec un test non-paramétrique de Wilcoxon. Le niveau de significativité était fixé à $p < 0,05$.

2.4. RESULTATS

Un enregistrement n'a pas pu être interprété (défaut d'électrode). Les états de faible vigilance ont été détectés dans une base de données de 14 vols long-courriers ($10 \pm 2,0$ heures) représentant 168 heures de vol. La classification des stades de sommeil, que ce soit pour la comparaison entre les 2 experts ou l'algorithme, représentait un total de 60480 périodes (10 sec). Le niveau d'accord entre les 2 experts était de 97,2% ($\kappa = 0,89$) et qualifié comme « accord ».

Hypovigilance en vol

Des périodes de sommeil involontaires ($31,7 \pm 17,2$ sec) ont été observées pour 7 sujets. Ceci représente une durée cumulée de 221 secs de sommeil. Ces périodes de sommeil ont été observées entre 00 :30 et 03 :00 ($n = 5$) et entre 14 :00 et 15 :30 ($n = 2$). Par ailleurs, 4 de ces sujets ont également rapporté avoir dormi de façon volontaire au cours du vol ($26,8 \pm 8,0$ min). Toutes ces périodes de sommeil volontaires ont été observées pendant la dernière heure de vol (> 8 heures de vol). Aucune différence significative n'a été observée entre les scores au KSS enregistrés avant ($2,6 \pm 0,9$ points) et après le vol ($3,2 \pm 1,7$ points). Seul un pilote a obtenu un score KSS > 7 ; après le vol, considéré comme « somnolent ».

Tolérance

Un sujet a rapporté être perturbé par le port du système, en particulier par les électrodes ECG auto-adhésives, qui ont entraîné des irritations locales. Un seul sujet a reconnu que le port du système n'était pas assez confortable et n'était pas d'accord de le porter à nouveau si on le lui proposait. Néanmoins, le système n'a diminué les capacités opérationnelles d'aucun sujet.

Classification automatique

Les taux de fausses alarmes (1-spécificité) et de vraies positives, le pourcentage de bonnes classifications et les valeurs d'accord Kappa pour chacune des 4 méthodes de comparaison sont reportées dans le tableau ci-dessous.

Détection des périodes d'endormissement et de sommeil (hypovigilance)

| | Taux de faux négatifs | Taux de vrais positifs | Spécificité | Sensibilité | % de bon classement (éveil/sommeil) |
|--------------------------------------|-----------------------|------------------------|-------------|-------------|-------------------------------------|
| Thêta (θ : 4-8Hz) | 2,0% | 73,4% | 0,98 | 0,73 | 92,0% |
| Alpha (α : 8-12Hz) | 21,2% | 80,1% | 0,79 | 0,80 | 80,8% |
| Ratio ($\alpha + \theta$)/ β | 2,4% | 71,2% | 0,97 | 0,71 | 97,5% |
| Fusion floue | 4,1% | 73,2% | 0,96 | 0,73 | 96,2% |

Avec la voie O1-M2, le meilleur taux de fausses alarmes était observé avec θ , le ratio $(\alpha+\theta)/\beta$ et la méthode de fusion floue (ex. entre 0,02 et 0,04). Le taux de fausses alarmes était supérieur (5%) pour les indices α et β . Le meilleur taux de bonne détection (vraies positives) était observé avec β , le ratio et la fusion floue (ex. entre 0,87 et 0,92). De plus, avec le β , le ratio $(\alpha+\theta)/\beta$ et la logique de fusion floue, le pourcentage de bonne classification (sensibilité) était > 90 et le coefficient Kappa était $> 0,8$, ce qui confirme l'accord entre la classification automatique et le scoring des experts.

En utilisant la voie C3-M2, le taux le plus faible de fausses alarmes était observé avec θ et le ratio $(\alpha+\theta)/\beta$, alors qu'il était plus élevé (1%) pour α , β et la fusion floue. Les meilleurs taux de bonne détection (vraies positives) et le pourcentage de bonne classification étaient observés avec β , le ratio $(\alpha+\theta)/\beta$ et la fusion floue. Cependant, un niveau correct d'accord ($\kappa > 0,8$) entre la classification automatique et le scoring visuel était observé, uniquement avec le ratio $(\alpha+\theta)/\beta$.

Le taux de bonne détection, le pourcentage de bonne classification et le coefficient de Kappa étaient tous plus élevés pour le ratio $(\alpha+\theta)/\beta$ en utilisant la voie O1-M2 par rapport à la voie C3-M2 ($p < 0,05$). Aucune différence significative n'a été observée pour les autres méthodes de traitement.

2.5. SYNTHÈSES DES RESULTATS

Ce travail a permis de montrer que :

- **L'ActiWave est un outil robuste et fiable d'enregistrement miniaturisé en condition extrême.**
- **La sensibilité de l'algorithme d'analyse automatique de détection du sommeil était >90%.**
- **Une très bonne concordance entre l'algorithme et l'analyse manuelle des 2 experts du sommeil (Kappa> 80%).**
- **Une meilleure détection et classification des stades du sommeil sur la voie O1-M2 pour le ratio $(\alpha+\theta)/\beta$ par comparaison à la voie C3-M2 ($p<0,05$).**

2.6. DISCUSSION

La prévention des accidents induits par des baisses de vigilance dans l'aviation est devenue un sujet d'intérêt majeur pour la sécurité des vols. L'objectif de cette étude était de valider une méthode permettant la détection de niveaux de vigilance critiques au cours de vols long-courriers réels. Le ratio $(\alpha+\theta)/\beta$, plus particulièrement obtenu à partir de la voie EEG O1-M2, offre le meilleur compromis entre un taux élevé de bonnes détections, un taux faible de fausses alarmes et un niveau d'accord particulièrement élevé en comparaison avec le scoring visuel effectué par des experts. La simplicité de la méthode proposée dans cette étude (une seule voie EEG, aucune adaptation de l'algorithme aux particularités des sujets) ainsi que sa résolution temporelle suggèrent désormais son application potentielle pour la détection en temps réel des niveaux de vigilance au cours des vols.

Compte tenu des limites des polysomnographies classiques, j'ai contribué à la conception, à la validation et au développement d'un nouveau mini-polysomnographe : l'ActiWave, en collaboration avec les ingénieurs de la société Camntech (UK). J'ai mis en place le cahier des charges du protocole technique de validation et contribué à sa validation versus PSG classique.

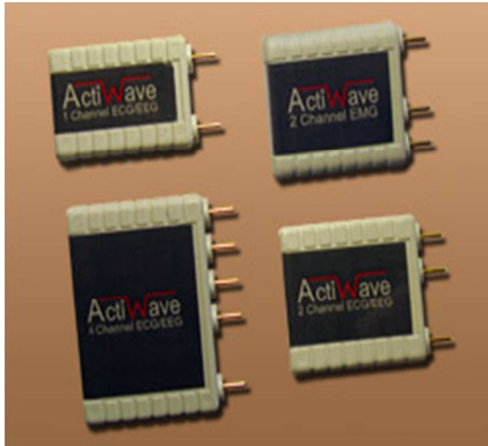


Photo 9 : ActiWave EEG, EOG et EMG

Puis j'ai été le premier à utiliser l'ActiWave dans deux études où ses caractéristiques ont été particulièrement appropriées au contexte de l'étude :

- Etude des effets du bruit sur le sommeil de patients en réanimation médicale
- Etude des rythmes veille-sommeil de pilotes militaires en mission de longue durée.

2.7. La PSG miniaturisée : principes et intérêts

Même si la PSG a considérablement été simplifiée ces dernières années, elle reste une technique lourde et invasive et difficile à utiliser en dehors du laboratoire de sommeil. La généralisation de l'enregistrement ambulatoire qui est devenu obligatoire réglementairement aux USA dans certaines circonstances depuis 2012 a contribué à la simplification des enregistreurs.

Cependant, si on veut approcher au mieux de sites opérationnels ou aux contraintes fortes sans gêner le patient ou le sujet, il est indispensable de miniaturiser encore la PSG sans altérer la qualité du signal. C'est ce que j'ai voulu démontrer.

2.8. Validation technique

Une fois conçu j'ai validé pour la première fois l'ActiWave (Elbaz et al. 2010) en comparant époque par époque les stades de sommeil obtenus par ce système avec ceux du système Brainnet de MEDATEC chez 15 patients souffrant de troubles du sommeil. Cette étude a montré de bonnes concordances sur la qualité et quantité du sommeil. En effet, nous retrouvons respectivement des corrélations positives en ce qui concerne le TTS ($p < 0.0001$), l'Eveil intra-sommeil ($p < 0.0001$) et la

latence d'endormissement ($p < 0.001$). Les stades de sommeil N2 ($p < 0.001$), N3 ($p = 0.004$) et R ($p < 0.0001$) montrent des corrélations positives significatives.

J'ai de mon côté, en collaboration avec l'équipe de Réanimation médicale de Cochin (Pr. Mira) mené une étude utilisant l'ActiWave en unité de soins intensifs de réanimation médicale pour identifier sur une période de 24h le temps de sommeil de malades intubés et ventilés et l'influence des nuisances sonores sur la qualité de sommeil et le taux d'éveils (Elbaz et al 2015, papier soumis).

Puis, en collaboration avec des chercheurs de notre équipe EA 7330 VIFASOM appartenant à l'Institut de recherche biomédicale des armées (IRBA), j'ai analysé l'ensemble des données polysomnographiques de l'ActiWave selon les critères de l'AASM mais aussi plus précisément les micro-sommeil par périodes de 10 secondes (60 480 périodes de 10 sec par sujet). Nous avons donc pu montrer la fiabilité et la validité de l'ActiWave en condition extrême chez des pilotes (F Sauvet et al. 2012).

Travail Expérimental

Article soumis dans la revue NEUROLOGY Juillet 2015.

Short sleep does not impact the severity of Alzheimer disease

Survey by actimetry on 208 mild and moderate AD patients

Damien Leger, M.D., Ph.D., **Maxime Elbaz M. Sc. PhD Student**, Hocine Mezghiche, M. Sc., Alexandre Dubois, Pierre Cortez, Ph.D., Gilmour Morrison, Ph.D., Paul Randall, Ph.D., Paulo Carita, Ph.D., Sophie Claudel, Ph.D., Jeanne Stemmelin, PhD., Maurice M Ohayon, M.D., D.Sc., PhD.

ETUDE 3 : Utilisation de l'actimétrie pour l'évaluation du temps de sommeil chez 208 patients présentant la maladie d'Alzheimer

3.1. INTRODUCTION

Les troubles du sommeil sont très fréquents et concernent jusqu'à 45% des patients atteints de la maladie de Alzheimer (MA), la principale cause de démence chez les personnes âgées (Peter-Derex L et al. 2014 ; Ownby RL et al. 2010).

Étonnamment, les études menées avec des patients atteints de MA ont surtout insisté sur les troubles du rythme circadien et du sommeil plutôt que sur la réduction potentielle du temps total de sommeil (TTS). Cette réduction du temps total de sommeil n'avait jamais été considérée, à notre connaissance, comme un facteur de risque de MA (Peter-Derex L et al. 2014 ; Ownby RL et al. 2010 ; Hatfield CF et al. 2004 ; Bedrosian and Nelson 2012. McCurry SM et al. 2005.).

Le but de notre étude était d'évaluer ce TTS par Actigraphie couplée à un agenda de sommeil dans un groupe de patients atteints de MA légère à modérée et de mieux comprendre comment le temps de sommeil court peut avoir un impact sur les caractéristiques et la gravité de la MA chez ces patients.

3.2. MATERIELS ET METHODES

Cette étude était une première phase d'observation (2 semaines) d'une étude clinique, multicentrique, randomisée en double aveugle, par groupe parallèle, concernant les performances cognitives, la sécurité et la tolérance du SAR110894D (H3 antagoniste des récepteurs de l'histamine co-administré avec le Donépézil 5 mg ou 10 mg pendant 24 semaines) versus placebo chez les patients présentant une MA légère à modérée. Le Donépézil est connu pour préserver la cognition et

la fonction globale chez les patients atteints de MA grave (Black SE et al. 2007) et a été systématiquement maintenu chez les patients inclus dans l'essai.

Procédures de diagnostic de la MA

Les patients étaient suivis et diagnostiqués en ambulatoire avec pour diagnostic de la MA selon les critères du Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux 5^{ème} éditions (DSM - 5) et de l'American Psychiatric Association 2013 et de l'Institut national et de troubles liés Association (NINCDS / ADRDA) critères pour probable de la MA (Dubois B et al. 2007).

Le Mini Mental State Examination (MMSE) (Folstein MF et al. 1975) a permis de sélectionner le degré de sévérité de la MA (léger ≥ 15 à modéré ≤ 25).

L'échelle AES-I (Marin RS et al. 1991) a permis d'évaluer le score d'Apathie des patients déments. L'AES est une échelle visant à caractériser et quantifier l'apathie des individus de 55 ans et plus. Cette échelle comporte 18 items et la durée du test est de 10 à 20 minutes. C'est un test nécessitant des réponses écrites sur papier.

Le patient doit répondre aux questions par les choix suivants, échelle de type Likert, « Pas du tout », « légèrement », « Un peu », et « beaucoup ». Pour des fins cliniques, l'apathie est conceptualisée comme une construction pathologique.

Par conséquent, les éléments AES sont marqués afin que les scores élevés AES indiquent soit plus d'apathie, soit moins de motivation. Cela nécessite un recodage des éléments qui sont énoncés avec positif (+) ou une syntaxe " sains ". Par conséquent, tous sauf 3 items AES (numéros 6, 10, et 11) doivent être recodés. Le score total de ces 18 items varie entre 18 (pas d'apathie) et 72 (très apathique).

L'Actigraphie

L'actigraphie, méthode objective largement reconnue en médecine du sommeil (Most EI et al. 2012) nous a permis d'évaluer le sommeil des patients souffrant de MA. L'actigraphe utilisé était une montre Motionwatch (MW8, Camntech, Cambridge, Royaume-Uni). Le MW8 se compose d'un accéléromètre piézo-électrique ayant une sensibilité de $> 0,05$ g et de fréquence d'échantillonnage de 32 Hz (filtres de 3-11 Hz par défaut). Le MotionWatch pèse 16 g, et présente une mémoire non volatile de 64 Kb. Les actigraphes ont été initialisés par le logiciel MotionWare, version 2.5 (Camntech Ltd, Cambridge, Royaume-Uni) pour collecter des données à chaque minute, en conformité avec les

paramètres de pratique 2002 pour l'utilisation de l'actigraphie (Littner M et al. 2003).

Les données de l'Actigraphe ont été analysées manuellement par 3 techniciens du sommeil à l'aide du logiciel MotionWare, version 2.5 (Camntech Ltd, Cambridge, Royaume-Uni) ; Ce logiciel a identifié chaque époque comme des états de sommeil ou d'éveil en utilisant le modèle mathématique mis au point et validée par Oakley NR. 1997. Le sommeil était codé lorsque le compte de l'activité totale (A) était égal ou inférieur au réglage du seuil d'activité selon la formule suivante : $A = a_2 (1/25) + a_1 (1/5) + a_2 (25/01)$; où a_2 et a_1 étaient les comptages d'activité à partir de la 2ème min avant, et A_1 et A_2 les deux minutes suivantes. Le technicien du sommeil peut régler, avant le codage du sommeil, le seuil d'éveil de sensibilité (20 counts par époque), moyen (40 counts par époque), faible (80 counts par époque) ou auto (score moyen en période active * 0,888 / longueur de l'époque).

Tous les sujets portaient l'actigraphe sur le poignet non dominant pendant au moins quatorze jours et quatorze nuits consécutives (Van Someren EJW et al. 1999 ; Van Someren EJW et al 2007). Les sujets avaient la consigne d'appuyer sur le bouton marqueur d'événement du MW8 pour indiquer des événements tels que l'heure de coucher et l'heure de lever du lit. Au cours de la période enregistrée, les sujets / soignants devaient remplir un agenda du sommeil chaque jour dans les 30 minutes après le dernier réveil matinal.

En utilisant simultanément les données du marqueur d'événements du MW8 et de l'agenda du sommeil, le codage automatique a été vérifié par un technicien du sommeil pour déterminer le temps passé au lit. Si les sujets avaient oublié de presser le bouton marqueur d'événement, le meilleur codage ne visait que les informations de l'agenda du sommeil et vice versa. Si les deux types d'informations manquaient, la nuit était exclue.

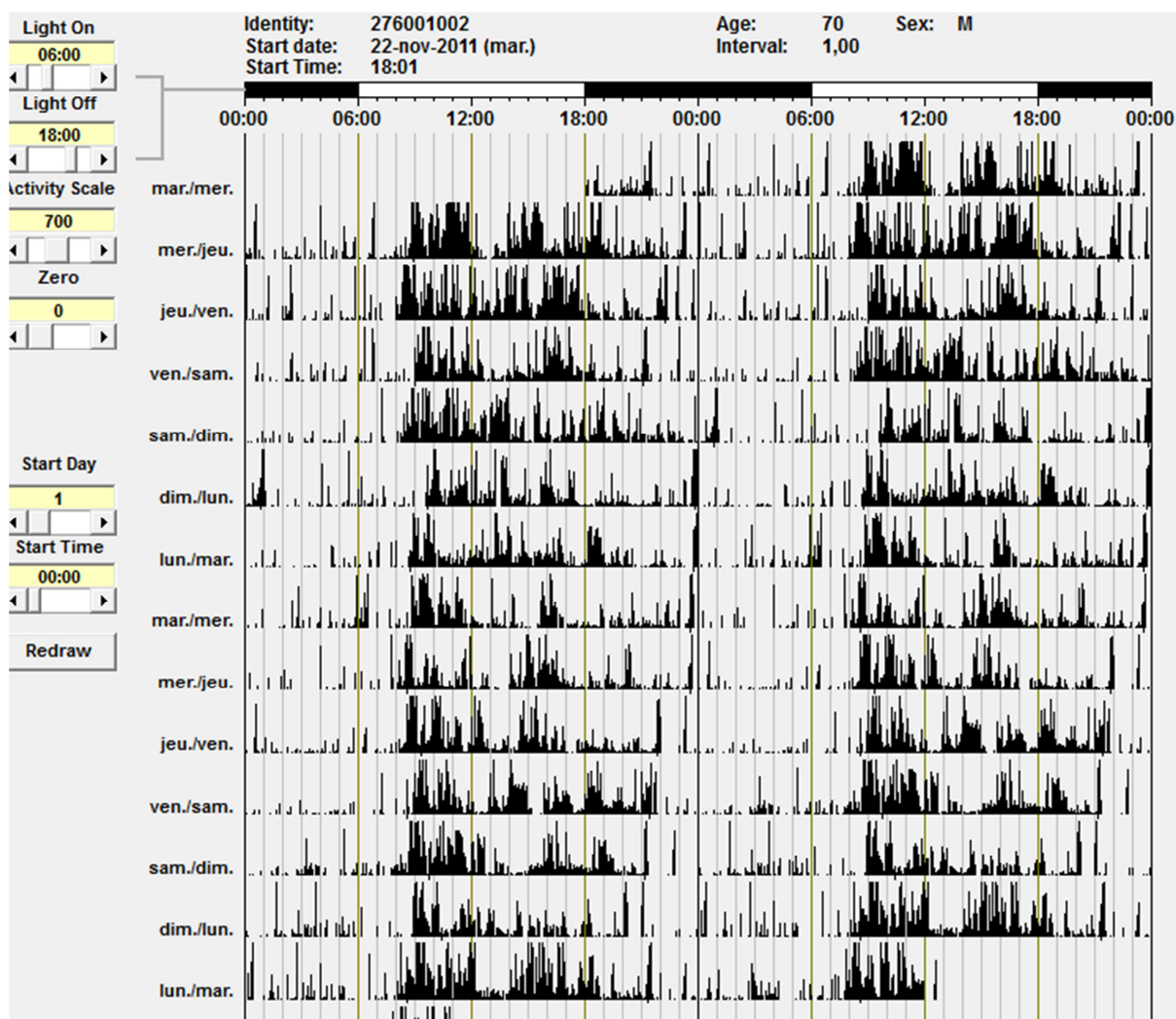


Figure 31 : Actigraphe sur une période de 14 jours d'un patient Alzheimer modéré. On observe de nombreux mouvements (« éveils ») médio-nocturnes avec un temps de sommeil de courte durée.

Une plateforme internet (cf. matériel supplémentaire) installée au centre du sommeil de l'Hôtel-Dieu, a permis de centraliser, lire et coder les données actigraphiques par trois techniciens experts du sommeil formés au Diplôme Universitaire des Technologies du Sommeil et de Vigilance (Université Paris-Descartes).

Mesures du sommeil

Le logiciel MW8 MotionWare calcule le sommeil indépendamment de l'algorithme de discrimination veille-sommeil, basée uniquement sur la présence de mouvement ou non : le début du sommeil a été défini en utilisant le premier bloc immobile au moins 10 minutes après l'heure du coucher avec pas plus d'une époque de mouvement. La première époque de ce bloc a été classée comme début du sommeil. Le seuil de sensibilité d'alarme n'a donc pas d'influence sur ce paramètre

de sommeil.

- Le TTS correspond à la somme, en minutes, de toutes les époques de sommeil entre la période d'endormissement et à la fin du sommeil. En se basant sur le TTS moyen trois catégories de dormeurs ont été retenus : les petits dormeurs avec un TTS moyen < 6 heures, les dormeurs avec une moyenne de TTS moyen ≥ 6 et ≤ 8 heures et les longs dormeurs avec un TTS moyen > 8 heures.

- L'éveil intra-sommeil (EIS) est la somme, en minutes, de toutes époques éveillées entre le début et la fin du sommeil. Selon la définition ICSD-3 nous avons considéré l'EIS > 30 minutes comme une limite au-delà de laquelle les sujets peuvent être considérés comme ayant une l'insomnie de maintien du sommeil.

- Pourcentage d'efficacité du sommeil (ES%) est le rapport du TTS sur le TPAL multiplié par 100. Le nombre d'interruptions de sommeil, à savoir, le nombre d'épisodes d'éveil (NEE), a également été calculé.

En plus des paramètres de sommeil, nous avons également examiné deux indices actigraphiques spécifiques, à savoir.

La MA (nombre de mouvements moyen pendant une minute) pendant le sommeil et IF (indice de fragmentation) (nombre de mouvements dans une époque moyenne). L'IF est suggéré comme un indicateur de fragmentation du sommeil et correspond à la somme du pourcentage de mouvements pendant la période de sommeil et du pourcentage de phases d'immobilité d'une minute sur toutes les phases d'immobilité.

Enfin, nous avons également étudié deux paramètres des rythmes circadiens : la Stabilité Inter-Journalière (SIJ) et la Variabilité Intra-Journalière (VIJ) ; ces deux variables ont été proposé par Witting et al. 1990. et Van Someren et al. 1997.

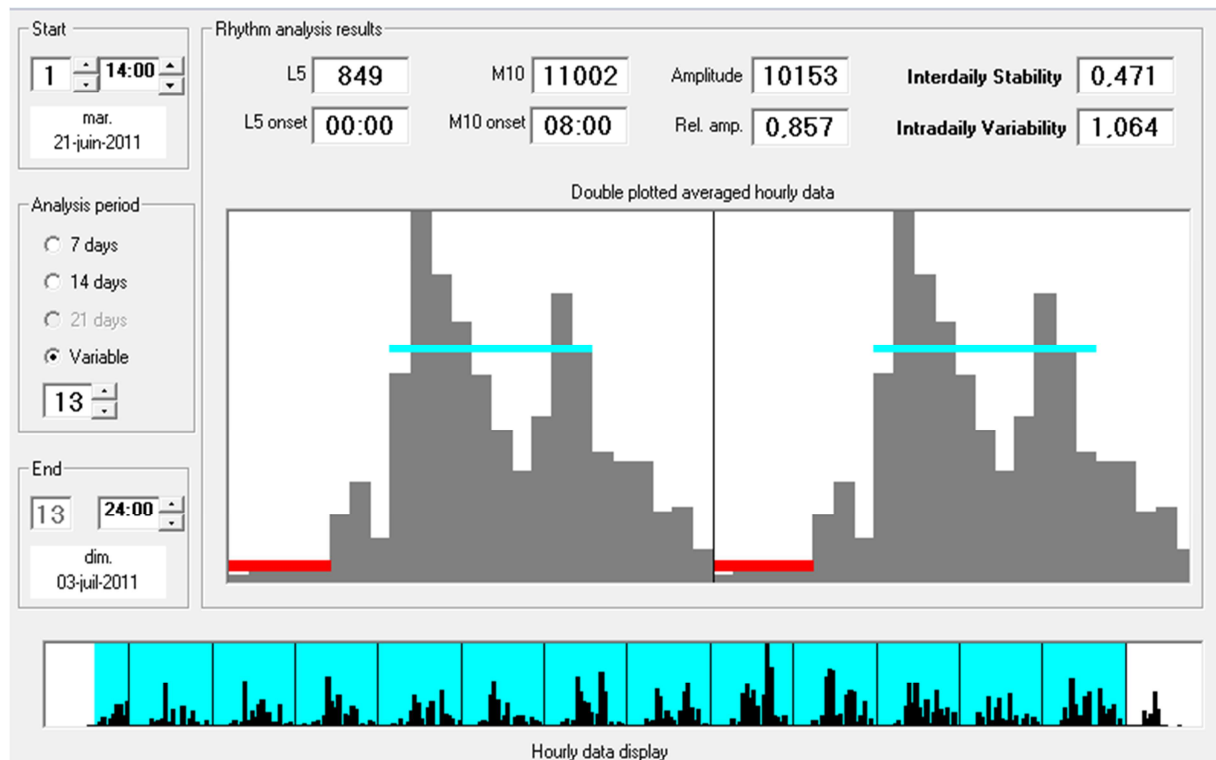


Figure 32 : Profil circadien d'un patient Alzheimer apathique âgé de 78 ans avec un temps de sommeil raccourci : on remarque respectivement une instabilité ($IS=0.471$) et une fragmentation ($IV=1.064$) des rythmes veille/sommeil. On observe des périodes de siestes dans l'après-midi.

3.3. STATISTIQUES

Deux cent quatre-vingt-dix (290) patients ont été randomisés pour cet essai. Parmi eux, 208 patients ont des données actigraphiques fiables pour l'ensemble de la période.

Les corrélations ont été déterminées en utilisant le coefficient de corrélation de Pearson pour évaluer la relation entre les paramètres du sommeil de l'actigraphie et les scores de cognition (MMSE de ADAS-cog 11 et l'échelle 13 de l'article), l'invalidité (ADCS-ADL) et l'apathie (AES-I).

Des sous-groupes de courts, normaux et longs dormeurs ont été déterminés selon les TTS seuils et des seuils rapportés sur l'EIS avec pour des valeurs basses, normales ou longues de l'éveil intra-sommeil. Les comparaisons entre les sous-groupes ont été évaluées à l'aide d'une analyse de variance (de variable continue) ou test du chi carré (variables catégorielles). Tous les autres essais statistiques ont été réalisés à un niveau de signification de 0,05. Les analyses ont été effectuées en utilisant le logiciel SAS 9,2.

3.4. RESULTATS

Démographie

Deux cent huit patients (n = 208) à partir de 82 centres à travers le monde (France, Allemagne, Espagne, Italie, Portugal, Pologne, États-Unis, le Canada et Australie) ont participé à l'étude, l'âge moyen de notre groupe était de 72,6 années ; 51,9% étaient des hommes.

Caractéristiques de sommeil

En moyenne, les sujets avaient un temps passé au lit (TPAL) de 8 heures et 35 minutes et dormaient (TTS) 7 heures et 35 minutes. Les éveils intra sommeil moyens étaient de 58 minutes. Ils se sont réveillés en moyenne 22,4 fois par nuit, chaque réveil d'une durée moyenne de 2,40 minutes. La moyenne de l'ES était 83,17% et l'indice de fragmentation du sommeil (IFS) était de 34.71. La stabilité Inter-Journalière (SIJ) moyenne était de 0,5183 et le score de la variabilité Intra-Journalière (VIJ) était de 0,9561.

Les hommes avaient beaucoup plus de réveils que les femmes et un IFS supérieur. Ils avaient aussi une variabilité intra-journalière significativement plus élevée. Les TTS, ES et d'autres variables étaient comparables entre les femmes et les hommes.

Comparaison des paramètres de sommeil évalués par actigraphie entre les femmes et les hommes

| Genre | Femmes | Hommes | |
|-----------------------------------|--------------------|---------------------|----------------|
| Paramètres de sommeil | Moyenne (DS,N) | Moyenne (DS,N) | Student-T test |
| Période Total de Sommeil (PTS) | 08:31 (±01:13,97) | 08:39 (±01:08,111) | (p=0.4) |
| Temps Total de Sommeil (TTS) | 07:35 (±01:14,97) | 07:37 (±01:10,111) | (p=0.9) |
| Eveil Intra-Sommeil(EIS) | 00:55 (±0:25,97) | 01:02 (±0:26,111) | (p=0.06) |
| Nombre d'éveils | 20.61 (±07.52, 97) | 23.94 (±7.64, 111) | (p=0.001) |
| Durée moyenne d'éveil | 2:45 (±0:56, 97) | 02:35 (±0:49,111) | (p=0.17) |
| Efficacité du Sommeil (ES) | 83.45 (±6.48, 97) | 82.93 (±7.09, 111) | (p=0.58) |
| Index de Fragmentation (IF) | 31.93 (±10.15, 97) | 37.14 (±12.45, 111) | (p<0.001) |
| Stabilité Inter-Journalière (SIJ) | 0.5542 (±0.12,92) | 0.4875 (±0.13,107) | (p<0.001) |
| Variabilité IntraJournalière(VIJ) | 0.9211 (±0.27,92) | 0.9861 (±0.24,107) | (p=0.07) |

Caractéristiques du TTS et de la MA.

Le patient atteint de MA avec apathie avaient un TTS significativement plus élevé, un nombre inférieur de réveils et un SE supérieur. Le TTS a également été retrouvé significativement plus élevé dans les MA modérées que dans les MA d'intensité légères.

Comparaisons des paramètres de sommeil évalués par actigraphie entre chez les patients MA avec ou sans apathie.

| Etat de l'Apathie | NON /AES-I <=41 | OUI /AES-I >41 | |
|-----------------------------------|----------------------|---------------------|-------------------|
| Paramètres de sommeil | Moyenne (DS,N) | Moyenne (DS,N) | Test T de Student |
| Période Total de Sommeil (PTS) | 08:27 (±01:09,109) | 08:43 (±01:11,98) | (p=0.10) |
| Temps Total de Sommeil (TTS) | 07:26 (±01:19,109) | 07:46 (±01:11,98) | (p=0.04) |
| Eveil Intra-Sommeil(EIS) | 01:01 (±0:24,109) | 0:57 (±0:27,98) | (p=0.26) |
| Nombre d'éveils | 23.53 (±08.16,109) | 21.10 (±07.59,98) | (p=0.02) |
| Durée moyenne d'éveil | 2:37 (±0:50,109) | 2:42 (±0:54,98) | (p=0.50) |
| Efficacité du Sommeil (ES) | 82.05 (±7.05, 109) | 84.44 (±6.31, 98) | (p=0.01) |
| Index de Fragmentation (IF) | 35.97 (±11.71, 109) | 33.30 (±11.58, 98) | (p=0.10) |
| Stabilité Inter-Journalière (SIJ) | 0.5268 (±0.1356,105) | 0.5087 (±0.1233,93) | (p=0.32) |
| Variabilité IntraJournalière(VIJ) | 0.9393 (±0.2524,105) | 0.9752 (±0.2532,93) | (p=0.31) |

Comparaisons des paramètres de sommeil évalués par actigraphie entre patients avec une MA légère et les patients avec une MA modérée.

| Sévérité de la Maladie | Léger: MMSE [25-20] | Modéré: MMSE [19-15] | |
|-----------------------------------|----------------------|----------------------|-------------------|
| Paramètres de sommeil | Moyenne (DS,N) | Moyenne (DS,N) | Test T de Student |
| Période Total de Sommeil (PTS) | 08:27(±01:10,144) | 08:51(±01:07,64) | (p=0.02) |
| Temps Total de Sommeil (TTS) | 07:29(±01:12,144) | 07:49(±01:11,64) | (p=0.07) |
| Eveil Intra-Sommeil(EIS) | 0:58(±0:24,144) | 01:01(±0:30,64) | (p=0.33) |
| Nombre d'éveils | 22.34 (±07.49, 144) | 22.49 (±08.35, 64) | (p=0.89) |
| Durée moyenne d'éveil | 2:38(±0:53,144) | 2:45(±0:52,64) | (p=0.37) |
| Efficacité du Sommeil (ES) | 83.29 (±6.17, 144) | 82.91 (±8.10, 64) | (p=0.90) |
| Index de Fragmentation (IF) | 34.78 (±11.19, 144) | 34.56 (±12.86, 64) | (p=0.70) |
| Stabilité Inter-Journalière (SIJ) | 0.519 (±0.1210,139) | 0.5169 (±0.1500,60) | (p=0.91) |
| Variabilité IntraJournalière(VIJ) | 0.9468 (±0.2477,139) | 0.9776 (±0.2649,60) | (p=0.43) |

Une analyse factorielle a révélé que les courts dormeurs ne diffèrent pas significativement des bons dormeurs ou des longs dormeurs au regard de la gravité de la maladie et du score d'apathie.

Caractéristiques des courts dormeurs comparés aux bons et aux longs dormeurs dans la MA.

| Critères | Caractéristiques des critères | TTS<7 heures Moyenne (DS, N) ou % | TTS [7-8heures] Moyenne (DS, N) ou % | TTS>8heures Moyenne (DS, N) ou % | P value |
|----------|-------------------------------|---|--|--|---------|
| MMSE | Score (N=208) | 21.06 (± 2.72 , 58) | 20.73 | 20.47 | P=0.480 |
| | Léger % | 31.25% | (± 2.80 , 76) | (± 2.92 , 74) | P=0.76 |
| | (N=146) | 20.31% | 36.11% | 32.64% | P=0.07 |
| | Modéré % | | 37.50% | 42.19% | |
| (N=65) | | | | | |
| | | | | | |
| ADCS-ADL | score(N=207) | 62.70 (± 9.87 , 58) | 61.40 (± 10.56 , 75) | 59.18 (± 11.74 , 74) | P=0.13 |
| Apathie | Score (N=207) | 39.58 (± 10.18 , 58) | 42.94 (± 8.71 , 75) | 42.43 (± 11.27 , 74) | P=0.13 |
| | Non % (N=109) | 31.82% | 36.36% | 31.82% | P=0.79 |
| | Oui % (N=98) | 23.47% | 36.73% | 39.80% | P=0.10 |
| | | | | | |
| Age | <73 ans(N=103) | 33.98% | 38.83% | 27.18% | P=0.34 |
| | ≥ 73 ans | 21.29% | 34.29% | 43.81% | P=0.02 |
| | (N=105) | | | | |
| Genre | F % (N=97) | 29.90% | 36.087% | 34.02% | P=0.74 |
| | M % (N=111) | 26.36% | 36.36% | 37.27% | P=0.29 |

Cependant, nous avons constaté une nette différence entre les catégories EIS (<30 minutes, > = 30 à <60 minutes> 60 minutes) et de sévérité de la MA et le score d'apathie.

Caractéristiques des sujets MA parmi les seuils de l'EIS (<30 minutes, [30-60] minutes, >60minutes)

| Critères | Caractéristiques Des critères | EIS<30 minutes Moyenne (DS, N) ou % | EIS [30-60 minutes] Moyenne (DS, N) ou % | EIS>60 minutes Moyenne (DS, N) ou % | P value |
|----------|----------------------------------|--|---|--|---------|
| MMSE | Score (N=208) | 21.45 (±2.79, 24) | 20.77 (±2.81, 90) | 20.51(±2.72, 94) | P=0.32 |
| | Léger % (N=144) | 11.81% | 44.44% | 43.75% | P<0.001 |
| | Modéré % (N=64) | 10.94% | 40.63% | 48.44% | P<0.001 |
| ADCS-ADL | score(N=208) | 59.53(±11.39, 24) | 61.56(±11.29, 89) | 60.91(±10.17, 94) | P=0.71 |
| Apathie | Score (N=207) | 44.75 (±9.56, 24) | 40.94 (±10.16, 89) | 41.91 (±10.12, 94) | P=0.25 |
| | Non% (N=109) | 3.36% | 46.36% | 47.27% | P<0.001 |
| | Oui % (N=98) | 17.35% | 39.80% | 42.86% | P<0.001 |
| Age | <73 years(N=103) | 13.59% | 46.60% | 39.81% | P<0.001 |
| | ≥73years (N=105) | 9.52% | 40% | 50.48% | P<0.001 |
| Genre | F % (N=97) | 13.40% | 49.48% | 37.11% | P<0.001 |
| | M % (N=111) | 10% | 37.27% | 52.73% | P<0.001 |

La corrélation entre les paramètres sommeil de l'actigraphie et les scores moyens de cognition (MMSE ADAS-Cog échelle de 11 et 13 point) et apathie (AES-I). D'importantes corrélations ont été trouvés entre le score ADS-ADL, le TTS-PTS et VIJ de l'actigraphie, un deuxième entre la SIJ et les scores AES-I et ADAS-Cog 13. Nous n'avons pas retrouvé de corrélations significatives entre la protéine TAU et la cytokine MIP-1 delta et les valeurs de de l'actigraphie sauf entre le PTS et le TAU.

Corrélation de Pearson entre les paramètres de l'actigraphie et les scores moyens de cognition (MMSE ADAS-COG 11 et items d'échelle), handicap (ADCS-ADL) et apathie (AES-I) et avec la protéine TAU et la cytokine MIP-1delta.

Les corrélations significatives sont en gras.

Corrélations multiples de Pearson (r)

| | PTS | TTS | EIS | ES | NE | IF | SIJ | VIJ |
|---------------------------|---------------------------|---------------------------|------------------|------------------|------------------|-------|---------------------------|----------------------------|
| MMSE N=197 | -0.1 | -0.07 | -0.09 | 0.08 | 0.005 | 0.05 | 0.04 | -0.06 |
| AES-I N=197 | 0.13 (p=0.07) | 0.14 (p=0.05) | -0.03 | 0.14 (p=0.06) | -0.12 | -0.04 | -0.15 (p=0.04) | 0.11 |
| ADAS-Cog11 N=197 | 0.09 | 0.08 | 0.01 | 0.01 | -0.06 | -0.09 | 0.13 (p=0.07) | -0.09 |
| ADAS-Cog13 N=197 | 0.07 | 0.06 | 0.02 | 0.003 | -0.05 | -0.09 | 0.17 (p=0.02) | -0.1 |
| ADCS-ADL N=197 | -0.18 (p=0.01) | -0.17 (p=0.01) | 0.004 | -0.09 | 0.12 (p=0.09) | -0.01 | 0.11 | -0.21 (p=0.004) |
| TAU Plasma N=86 | -0.03 | -0.01 | -0.04 | 0.08 | -0.03 | -0.13 | 0.12 | -0.09 |
| MIP-16 Plasma N=165 | 0.17 (p=0.02) | 0.12 (p=0.11) | 0.13 (p=0.08) | -0.09 | 0.04 | -0.01 | -0.11 | 0.12 (p=0.13) |

PTS : Période Totale de Sommeil ; TTS : Temps Total de Sommeil ; EIS : Eveil Intra-Sommeil ; ES : Efficacité du sommeil ;
 NE : Nombre d'Eveil ;
 IF : Index de Fragmentation ; SIJ : Stabilité Inter-Journalière ; VIJ : Variabilité Intra-Journalière.

3.5. SYNTHESSES DES RESULTATS

Ce travail a permis de montrer que la réduction du temps de sommeil n'est pas associée avec la sévérité de la maladie d'Alzheimer.

Six résultats principaux émergent :

- **Le TTS est dans la norme** dans ce groupe de personnes ayant une MA d'intensité légère ou modérée. Nous avons trouvé un TTS moyen de 7h35 minutes pour tous les patients (7h35 minutes pour les hommes et pour les femmes 7h37 minutes).

- Les patients MA modérés dormaient en moyenne **20 minutes de plus** que ceux avec MA légère (**7h49 minutes vs 7h29 minutes ; $p=0,07$**).

- Le TTS est significativement associé au score de l'apathie. (**7h46 minutes vs 7h26 minutes ; $p=0,04$**), réduction du nombre de réveils et bonne efficacité du sommeil.

- **60 minutes d'Eveil intra-sommeil est associé à une apathie significativement plus élevée.**

- La fragmentation des rythmes veille/sommeil (SIJ) est associée à l'apathie ($p=0,04$) et aux troubles cognitifs ($p=0,02$).

- La désynchronisation des rythmes veille/sommeil (VIJ) et le TTS sont associés au score du handicap de la MA ($p=0,02$ et $p=0,004$).

3.6. DISCUSSION

Nos résultats ont montré que le TTS était associé à la gravité de la MA telle que définie par le MMSE (Folstein MF et al. 1975). Il peut être émis l'hypothèse que peu de temps de sommeil pourrait être associé à des troubles de la mémoire, de l'attention et de la concentration (Ramos AR et al. 2013). Chez les adultes en bonne santé âgés de plus de 55 ans, un court sommeil a été retrouvé associé à une plus grande atrophie du cerveau liée à l'âge et au déclin cognitif (Lo LC. Et al. 2014). Les privations aiguës ou chroniques du sommeil sont connues pour avoir un impact sur l'attention, la concentration et la mémoire chez les humains et les animaux (Peter-Derex L. et al. 2014 ; Goel N. et al. 2013 ; Di Meco A. et al. 2014).

En se référant à nos résultats, nous pouvons, cependant, penser que le temps de sommeil n'est pas impliqué dans la sévérité de la MA. Les patients atteints de MA modérée dormaient en moyenne 20 minutes de plus que ceux avec une MA d'intensité légère (7h49 minutes vs. 7h29 minutes ; $p = 0,07$).

Mais inversement, le TTS était significativement associé au score d'apathie. Un score d'AES élevé indiquant plus d'apathie et moins de motivation, a été retrouvé associé à un TTS élevé (7h 46 m vs 7h 26 m ; $p = 0,04$), à une meilleure ES et à un nombre réduit de réveils. Étonnamment, le TTS augmenté n'est pas lié à l'augmentation du temps passé au lit ; la PTS était comparable entre les patients avec ou sans apathie. Ces résultats sont en contradiction avec les conclusions d'études antérieures soulignant plus de troubles du sommeil avec aucun changement de TTS chez les patients MA présentant une apathie (Mulin E et al. 2011 ; Shin HY et al. 2014).

Avoir une bonne quantité de sommeil ne signifie pas que la qualité du sommeil est bonne. Nos résultats confirment un sommeil fragmenté et perturbé chez les personnes atteintes de la MA légère ou modérée (indice de fragmentation moyenne de 34,7 heures, nombre moyen de réveils de 22,4 par heure). Celles-ci ont également passé en moyenne près d'une heure éveillé (EIS) la nuit, mais de manière comparable entre la MA d'intensité légère ou modérée (58 vs 61 minutes, $p = 0,33$). Ces troubles du sommeil ont souvent été soulignés ; en particulier l'augmentation de l'EIS et le nombre élevé de réveils pendant la nuit (Peter-Derex L. et al. 2014 ; Ownby RL. Et al. 2010 ; Hatfield CF et al. 2004 ; McCurry SM et al. 2005, Friedman LF et al. 2007 ; Most EI et al. 2012 ; Mulin E. et al. 2011 ; Shin HY et al. 2014).

Lorsque l'EIS a été divisé en trois catégories (<30 minutes ; 30 à <= 60 minutes ; > 60 minutes), nous avons clairement constaté qu'un EIS > 60 minutes était associé à une apathie significativement plus élevée. Pour cette raison, « 60 minutes d'EIS » peut être considéré comme un important "cut off" et permet de reconsidérer l'impact de réveils au cours du sommeil sur la sévérité de la MA.

Notre étude montre que l'actigraphie peut être un outil utile pour évaluer objectivement la réalité et l'ampleur de l'EIS chez les patients MA. Le marqueur chronobiologique de la fragmentation des rythmes veille/sommeil (SIJ) peut aider à mieux comprendre et suivre au long cours les patients MA avec une apathie et des troubles cognitifs sévères. Le marqueur chronobiologique de la désynchronisation des rythmes veille/sommeil (VIJ) impacte sur le handicap de la MA.

CONTRIBUTION TECHNIQUE PERSONNELLE (ETUDE 3)

L'actimétrie est maintenant une technologie reconnue dans l'exploration des rythmes veille-sommeil. Elle est recommandée comme un outil validé dans la classification internationale des troubles du sommeil (ICSD-3).

Beaucoup reste à faire cependant pour l'analyse et la validation clinique de cet outil. C'est dans ce domaine que j'ai travaillé en premier dans la validation de l'actimétrie pour le temps de sommeil (El baz et al. 1998) et pour le dépistage du SAS (Elbaz et al. 2002).

J'ai aussi au cours des dernières années travaillé sur la validité de l'actimétrie pour le diagnostic de l'insomnie, en collaboration avec les chercheurs de notre équipe EA 7330 VIFASOM et ceux de l'Université de Bologne et ai été associé aux publications correspondantes (Léger et col, 2008, Martoni et col, 2012)

Mais plus récemment j'ai contribué à la mise en place du protocole et à l'analyse centralisée de l'actimétrie chez 208 patients présentant une maladie d'Alzheimer débutante. Mon expertise sur l'actimétrie a contribué à déterminer les critères principaux et secondaires des indicateurs du sommeil et des profils circadiens des patients atteints de la maladie d'Alzheimer. J'ai formé une équipe d'assistants de recherche clinique des différents pays participants aux bonnes pratiques d'utilisation de l'actimétrie et au logiciel de centralisation des données actimétriques. Mes analyses actimétriques ont permis de démontrer que l'actimètre est un bon outil de prédiction et de suivi de la maladie d'Alzheimer.

3.7. MATERIEL SUPPLEMENTAIRE

Cette procédure a fait l'objet d'une plateforme internet : www.dri10734-sleepdata.com

Les Assistants de recherche clinique (ARC) ainsi que les techniciens du sommeil devaient s'identifier avec un login et mot de passe sécurisé pour accéder à la plateforme Sleep Data ALZHEIMER DRI 10734. Les ARC de chaque pays participant à l'étude inséraient les fichiers d'enregistrement actimétrique ainsi que ceux de l'agenda du sommeil. Les techniciens du sommeil sous ma direction procédaient par la suite à une extraction des données actimétriques au format AWD afin d'analyser les paramètres sommeil à l'aide du logiciel SleepWatch. Ces analyses codées étaient exportées sur la plateforme au format EXCEL.

Files Name recording CONVENTION

Example:

Patient N° 012 in Canada (country code = 124) in Site N° 001:

| | | | | |
|----------|--------------------------------------|----------------------|-----------|-----------|
| 1 | Actiwatch Sleep data P eriod | must be recorded as: | P1 | 124001012 |
| | Patient Sleep D iary 1 | | D1 | 124001012 |
| 2 | Actiwatch Sleep data P eriod | | P2 | 124001012 |
| | Patient Sleep D iary 2 | | D2 | 124001012 |
| 3 | Actiwatch Sleep data P eriod | | P3 | 124001012 |
| | Patient Sleep D iary 2 | | D3 | 124001012 |
| 4 | Actiwatch Sleep data P eriod | | P4 | 124001012 |
| | Patient Sleep D iary 4 | | D4 | 124001012 |

A **completed patient** will need to have **8 files** (4 Actiwatch Sleep data files, 4 Sleep Diary files)

After setting the filter criteria, click on "FILTER" button to show filtered data. Filters are cumulative.

[Log out](#)

Country: 124-CANADA
Site: 1-ip fox ip ly
Patient: - all -
Period: - all -

Filter results:

AWD file received between: clear and clear

dd/mm/yyyy dd/mm/yyyy

FILTER

Status of analysis: Not analyzed

- all -
 Not analyzed
 Ongoing
 Finished

| Country | Center | Patient | Period | AWD file | Sleep Diary | Analysis | ACCESS |
|---------|--------|---------|--------|------------|-------------|--------------|------------------------|
| 124 | 1 | 1 | 2 | 14/01/2011 | | Not analyzed | Access |
| 124 | 1 | 1 | 3 | 18/12/2010 | | Not analyzed | Access |
| 124 | 1 | 1 | 4 | 14/01/2011 | | Not analyzed | Access |
| 124 | 1 | 2 | 2 | 10/01/2011 | | Not analyzed | Access |
| 124 | 1 | 2 | 3 | 18/12/2010 | | Not analyzed | Access |

In the list of results, click on "ACCESS" button to view detail for a patient and for a period :

| Country | Center | Patient | Period | AWD file | Sleep Diary | Analysis | ACCESS |
|---------|--------|---------|--------|------------|-------------|----------|------------------------|
| 124 | 1 | 3 | 2 | 14/01/2011 | 14/01/2011 | Ongoing | Access |

If Sleep Data file (.xls) is loaded you can delete it, but only if analysis is not yet started for security (to delete a file with an analysis already started, select the status “Not analyzed”, click “Update”, then delete the file).

Click on “View / Download” button to view Diary file (.pdf), Sleep Data file (.xls), or to download the AWD file :

< Cancel and Back

ALZHEIMER DRI10734

ACTIWATCH

Log out

Country: -

Site:

☐ Not analyzed
☐ Ongoing
☐ Finished

Patient:

Period:

Status of analysis: ☐ Ongoing ☐ Finished

AWD, Diaries (PDF) and Sleep data (Excel) files imported for this patient and this period :

| Load Date>Load Date | File name | VIEW Diary or Excel file / DOWNLOAD AWD file | DELETE Excel file |
|---------------------|------------------------------|--|----------------------------------|
| 08/02/2011 16:31:57 | 124001012P1.awd | <input type="button" value="v"/> | <input type="button" value="X"/> |
| 08/02/2011 16:32:28 | 124001012D1.pdf | <input type="button" value="v"/> | <input type="button" value="X"/> |
| 08/02/2011 16:41:39 | 124001012P1_SleepSummary.xls | <input type="button" value="v"/> | <input type="button" value="X"/> |

If you click on “View” for the Sleep Data file (.xls), you go on the Sleep data page :

< Back

ALZHEIMER DRI10734

ACTIWATCH - Sleep data

Country: -

Site:

Patient:

Period:

STATUS OF ANALYSIS:

In case of manual modification, please do not forget to update statistics !

| | DATE | BED_TIME | GET_UP_TIME | TIME_IN_BED | SLEEP_START | SLEEP_END | ASSUMED_SLEEP | ACTUAL_SLEEP_TIME | ACTUAL_SLEEP | ACTUAL_WAKE_TIME | ACTUAL_SLEEP |
|------------------------|------------|----------|-------------|-------------|-------------|-----------|---------------|-------------------|--------------|------------------|--------------|
| Modify | 29/09/2010 | 23:58 | 07:02 | 07:04 | 00:08 | 06:57 | 06:49 | 06:48 | 99,800 | 00:01 | 0,200 |
| Modify | 30/09/2010 | 23:05 | 07:02 | 07:57 | 23:15 | 06:53 | 07:38 | 07:34 | 98,900 | 00:05 | 1,100 |
| Modify | 01/10/2010 | 22:48 | 07:28 | 08:40 | 22:59 | 07:14 | 08:16 | 07:54 | 95,600 | 00:22 | 4,400 |
| Modify | 02/10/2010 | 22:48 | 09:41 | 10:53 | 23:16 | 09:29 | 10:13 | 09:53 | 96,700 | 00:20 | 3,300 |
| Modify | 03/10/2010 | 00:19 | 07:36 | 07:16 | 00:39 | 07:00 | 06:21 | 06:14 | 98,200 | 00:07 | 1,800 |
| Modify | 04/10/2010 | 23:28 | 07:29 | 08:01 | 23:43 | 06:58 | 07:14 | 07:09 | 98,600 | 00:06 | 1,400 |
| Modify | 05/10/2010 | 00:24 | 08:54 | 08:30 | 00:34 | 08:23 | 07:49 | 07:38 | 97,900 | 00:10 | 2,100 |
| Modify | 06/10/2010 | 00:48 | 07:42 | 06:53 | 01:01 | 07:09 | 06:07 | 06:03 | 98,600 | 00:05 | 1,400 |
| Modify | 07/10/2010 | 00:36 | 08:42 | 08:06 | 00:48 | 07:58 | 07:09 | 07:03 | 98,600 | 00:06 | 1,400 |

Click on Modify link if you want to modify data in a row:

| | DATE | BED_TIME | GET_UP_TIME | TIME_IN_BED | SLEEP_START | SLEEP_END | ASSU |
|------------------------|------------|----------|-------------|-------------|-------------|-----------|-------|
| Modify | 29/09/2010 | 23:58 | 07:02 | 07:04 | 00:08 | 06:57 | 06:49 |
| Modify | 30/09/2010 | 23:05 | 07:02 | 07:57 | 23:15 | 06:53 | 07:38 |
| Modify | 01/10/2010 | 22:48 | 07:28 | 08:40 | 22:59 | 07:14 | 08:16 |

After modification, click on Update link to save the changes or click on Cancel link to cancel any modification:

In case of manual modification, please do not forget to update statistics !

| | DATE | BED_TIME | GET_UP_TIME | TIME_IN_BED | SLEEP_START | SLEEP_END |
|---------------------------------------|------------|----------|-------------|-------------|-------------|-----------|
| Modifier | 29/09/2010 | 23:58 | 07:02 | 07:04 | 00:08 | 06:57 |
| Mettre à jour Annuler | 30/09/2010 | 23:05 | 07:02 | 07:57 | 23:15 | 06:53 |
| Modifier | 01/10/2010 | 22:48 | 07:28 | 08:40 | 22:59 | 07:14 |
| Modifier | 02/10/2010 | 22:48 | 08:41 | 10:53 | 23:16 | 08:09 |

After any manual modification, click on “Back” button to update actimetry statistics too:

Modifiable statistics:

| | |
|-------------------------|--------|
| Inter-daily stability | 444 |
| Intra-daily variability | 555 |
| L5 | 678521 |
| L5 onset | 74147 |
| M10 | 85258 |
| M10 onset | 12.25 |
| Amplitude | 12,6 |
| Relative amplitude | 14.5 |

UPDATE ALL

Please record time values as HH:MM

Please record decimal values with a comma (XX, XXXX). The name of digits is not important.

Travail Expérimental

Article soumis dans Biomedical Engineering Online, BMC Eng 2015

Damien LEGER, Maxime ELBAZ, Benoît PIEDNOIR, Amélie CARRON, Joëlle TEXEREAU

Evaluation of the add-on NOWAPI® medical device for remote monitoring of compliance to Continuous Positive Airway Pressure and treatment efficacy in obstructive sleep apnea

Running head: New device to record compliance and efficacy with any CPAP

ETUDE 4 : La télé observance dans le syndrome d'apnées du sommeil

4.1. INTRODUCTION

Le syndrome d'apnée du sommeil touche environ un adulte sur 5 dans le monde et a de graves conséquences en termes de santé publique avec des coûts élevés pour le diagnostic et pour les traitements (Punjabi NM et al. 2008 ; Léger D. et al. 2012 ; Masa JF et al. 2013). Il est associé à un risque accru d'accidents et de comorbidités cardiovasculaires (Philip P et al. 2010 ; Kendzerska T et al. 2014). Le traitement de référence est la pression positive continue (*PPC*), qui améliore la qualité du sommeil et de la vigilance et permet de diminuer les risques associés. C'est le traitement de première intention des patients porteurs d'un SAOS sévère (défini par une somnolence diurne, associée à un IAH > 30 par heure de sommeil ou IAH <30 par heure de sommeil et au moins trois des symptômes suivants : ronflements, céphalées matinales, vigilance réduite, troubles de la libido, hypertension artérielle ou nycturie. L'observance des patients vis-à-vis du traitement par PPC revêt une importance particulière car elle est déterminante pour obtenir un effet positif sur la prévention des effets délétères du SAOS. C'est ainsi qu'a été défini de manière hypothétique, mais souvent vérifié par l'expérience, un seuil moyen d'observance de 3 heures par nuit de sommeil (Fietze I et al. 2011) :

- sont considérés comme « observant » les patients ayant une moyenne quotidienne d'utilisation de la PPC supérieure ou égale à 3 heures.
- sont considérés comme « non observant » les patients ayant une moyenne quotidienne d'utilisation inférieure à 3 heures.

De nombreux patients ne parviennent cependant pas à tolérer le traitement par PPC et ont même des difficultés à parvenir aux 3 heures quotidiennes de traitement que les autorités de tutelle considèrent nécessaires pour affirmer une bonne observance et conditionnent au renouvellement de la prise en charge. Plusieurs causes peuvent expliquer cette absence de bonne observance :

- des causes anatomiques d'obstruction des voies aériennes supérieures ne permettant pas une bonne progression des flux.
- une intolérance physique et ou psychologique au port du masque (claustrophobie) ou à

l'appareil,

- une éducation thérapeutique insuffisante,
- un suivi médical ou **technique insuffisants**,
- mais aussi la présence de difficultés de sommeil liées au port de l'appareil de PPC ou préexistant à la PPC mais majorées par le traitement.

C'est donc dans ce contexte, qu'un nouveau dispositif médical le NOWAPI a été conçu pour permettre la télé-surveillance des indicateurs du traitement de la PPC de patients porteurs d'un SAOS. L'appareil est connecté à la sortie de la PPC du circuit patient et détecte la pression positive délivrée par la celle-ci, les événements respiratoires résiduels, la durée du traitement et la présence d'eau dans le circuit patient quel que soit le modèle de PPC. Une plateforme internet, respectant les données personnelles du patient selon les recommandations de l'Agence des Systèmes d'Information partagés de Santé (ASIP), agrège les données d'observances du patient afin d'alerter le médecin de la bonne ou mauvaise compliance du patient. Elle permet aussi de télé-ajuster les pressions efficaces afin d'optimiser le traitement. Le NOWAPI peut donc représenter une innovation technologique importante dans le suivi des PPC.

4.2. MATERIELS ET MÉTHODES

Vingt-deux patients souffrant de SAOS (18 hommes, âge 61 ± 13 ans) ont participé à notre étude. Les patients éligibles étaient des adultes souffrant de SAOS, équipés de PPC pendant au moins 2 mois. Une nuit d'enregistrement polygraphique respiratoire couplée à la PPC branchée au NOWAPI était réalisée par des techniciens du sommeil en laboratoire hospitalier.

4.2.1 Présentation du NOWAPI

Le NOWAPI est un appareil de suivi du traitement de l'apnée du sommeil par pression positive continue (PPC). Il est compatible avec tous les appareils de traitement de l'apnée du sommeil, et communique à distance les données qu'il mesure.

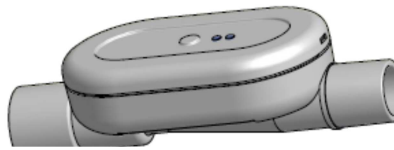


Figure 33 : le NOWAPI



Figure 34 : Branchement du NOWAPI en sortie d'un appareil PPC

Il se branche sur le circuit patient, en sortie de l'appareil PPC (figure 34).

Il évalue :

- la durée d'utilisation du traitement par périodes de 15 minutes
- la durée de fonctionnement de l'appareil PPC par périodes de 15 minutes
- la pression moyenne de traitement par périodes de 15 minutes
- le débit moyen de traitement par périodes de 15 minutes
- le nombre d'apnées par périodes de 15 minutes
- le nombre d'hypopnées par périodes de 15 minutes
- le nombre de limitations de débit par périodes de 15 minutes
- le temps (en minute) pendant lequel le patient a ronflé par périodes de 15 minutes
- La période où de l'eau se sera trouvée dans le tuyau du patient tout en faisant des bulles.

Il transfère l'ensemble des données une fois par jour via une communication sans fil à un serveur central.

4.2.2. Principes généraux de calcul des 10 paramètres de suivi du traitement par PPC

Pour calculer ces paramètres, le NOWAPI est équipé de capteurs lui permettant d'estimer :

- Le débit dans le circuit patient.
- La pression dans le circuit patient.

L'analyse de ces deux signaux permet au NOWAPI d'évaluer les 8 paramètres de suivi du traitement cités ci-dessus.

Format de délivrance des paramètres du NOWAPI et horodatage

Le NOWAPI fournit par quart d'heure 10 paramètres :

Liste des paramètres

| Nom de la variable | libellé de la variable | format/unité |
|---------------------------|---|--|
| <i>TIME</i> | date/heure | en secondes après la date du 1er janvier 1970 à 0h00 |
| <i>DS</i> | Fonctionnement CPAP | par trame de 15 bits |
| <i>TD</i> | Observance patient | par trame de 15 bits |
| <i>BD</i> | présence d'eau dans le tuyau. Génération de bulles. | par trame de 15 bits |
| <i>PA</i> | pression moyenne au masque | entier pression relative en pascal |
| <i>LA</i> | fuite moyenne au masque | nombre décimal en L/min |
| <i>A</i> | nombre d'apnées | entier |
| <i>H</i> | nombre d'hypopnées | entier |
| <i>VS</i> | nombre de ronflements | par trame de 15 bits |
| <i>FL</i> | nombre de limitations de débit | entier |

Autocontrôle du Hardware et du Software du NOWAPI : toutes les 40 ms le NOWAPI envoie les données suivantes :

| | |
|----------------|---|
| PC_time | Heure de réception de la donnée par le PC |
| PC_ms | Nombre de millisecondes écoulées dans la seconde en cours |
| id | identifiant de l'appareil REVAL utilisé |
| sv | version du logiciel embarqué |
| ts | Heure du REVAL au moment de la génération de la ligne de donnée |
| idx | identifiant incrémental de la ligne de donnée envoyée |
| Pa | Pression atmosphérique |
| Pu | Pression tube |
| Pv | pression venturi |
| Ta | Température mesuré par le capteur de pression atmosphérique |
| Tu | Température mesuré par le capteur de pression tuyau |
| Tv | Température mesuré par le capteur de pression venturi |
| Puc | Pression tuyau corrigée |
| Pvc | Pression venturi corrigée |
| DPucvc | Delta entre Puc et Pvc |
| DPucvc_corr | Delta corrigé entre Puc et Pvc |
| PBF_12_5_Hz | Variables internes de filtrage des mesures |
| Q_12_5_Hz | |
| QBF_12_5_Hz | |
| QHF_25Hz | |
| PMF_25Hz | |
| PresBF_12_5_Hz | |

| | |
|----------------------|--|
| Buffer_respi_present | Variables internes de comptage des évènements |
| Buffer_respi_type | |
| Buffer_respi_Vt | |
| Buffer_respi_Nech | |
| Qmoy | débit moyen sur 15 min |
| Pmoy | pression moyenne sur 15 min |
| obs | utilisation instantanée |
| fonct_CPAP | fonctionnement de la cpap instantané |
| Bubbles | présence d'eau instantannée |
| time | Reprise des paramètres envoyés tous les quarts d'heure |
| ds | |
| td | |
| bd | |
| pa | |
| la | |
| a | |
| H | |

4.2.3. Analyse des signaux pour l'évaluation de la durée d'utilisation du traitement et la durée de fonctionnement de l'appareil PPC.

Le NOWAPI évalue chaque minute :

- si le patient respire dans le circuit patient
- si l'appareil PPC fonctionne

Si ces deux conditions sont réunies, il en conclut que le patient est en train d'utiliser son traitement.

Toutes les 15 minutes, le NOWAPI détecte et transmet les données du patient d'utilisation et de bon fonctionnement de la PPC. Ce sont respectivement les paramètres TD et DS du tableau.

4.2.4. Analyse des signaux pour l'évaluation de la pression moyenne et du débit moyen

Le NOWAPI évalue et transmet chaque quart d'heure la moyenne du débit et de la pression qu'il a mesuré sur cette période. Ce sont respectivement les paramètres LA et PA du tableau.

L'analyse est automatique pour la détection des apnées, hypopnées, limitation de débit et ronflements.

Tous les quarts d'heure le NOWAPI remet ses compteurs à zéro pour redémarrer une nouvelle comptabilisation des événements.

Il détecte les respirations des patients et établit des zones considérées comme des respirations normales. Il se base ensuite sur ces zones « normales » comme référence pour établir les respirations qui sont considérées comme faisant partie d'un événement respiratoire.

Les critères de détection des événements respiratoires retenus sont :

Hypopnée : observation d'une réduction du débit respiratoire d'au moins 50 % pendant au moins 10 secondes

- **Apnée : observation d'une réduction de débit d'au moins 80 % pendant au moins 10 secondes.**
- **Limitation de débit : différenciation significative du débit du patient par rapport à la forme sinusoïdale classique d'une respiration normale pendant au moins 10 secondes.**
- **Ronflement : Perturbation haute fréquence du signal de pression pendant au moins 10 secondes.**

Un calcul automatique sera réalisé sur : les apnées, hypopnées et limitations de débit.

Si l'évènement est détecté, il est attendu une reprise normale de la respiration pour le considérer comme tel et le comptabiliser dans le ¼ d'heure.

Report des ronflements.

Si l'évènement du ronflement est détecté au moins une fois au cours de la minute écoulée, la dite minute est alors considérée comme minute de ronflement dans son intégralité.

Dans le paramètre reporté, le bit correspondant à cette minute est alors positionné à 1.

4.2.5. Présence d'eau dans le tuyau du patient

Lorsqu'il y a de l'eau, la détection de l'observance est moins fiable. La détection des événements est quant à elle non effectuée. La présence d'eau peut gêner de façon non négligeable le traitement du patient.

Lorsque au cours d'une minute, il est détecté au moins dix secondes de présence d'eau, la dite minute est alors considérée comme minute avec de l'eau dans le tuyau dans son intégralité.

4.2.6. Données sorties par le NOWAPI et horodatage

Dans notre étude, le NOWAPI était dans un mode d'acquisition. Ce mode permet d'obtenir, à la fois le fichier résumé de rapport nocturne et un fichier de données détaillées, à une fréquence de 25Hz.

Pour ce mode, le NOWAPI doit être relié à un ordinateur par un câble USB. Sur l'ordinateur, un logiciel d'acquisition enregistre :

- les paramètres finaux calculés toutes les 15 minutes dans un fichier .csv.
- les données détaillées que le NOWAPI mesure ou calcule à 25 Hz, dans un second fichier .csv.

Ce fichier sera conservé comme donnée source, mais ne sera pas utilisé pour les résultats de l'étude. Le paragraphe suivant décrit les informations qui sont contenues dans ce fichier.

Les fichiers csv peuvent être ouverts par le logiciel EXCEL passant par la fonctionnalité d'import. Le séparateur de champ à utiliser est le « ? ». Le séparateur de ligne est le « ? »

Le NOWAPI possède une horloge interne. Les données sont horodatées à partir de celle-ci. Afin d'obtenir des fichiers avec une synchronisation relativement correcte, le logiciel NOWAPI_USB remet à l'heure cette horloge interne à partir de l'heure du PC dédié au NOWAPI. Il est donc important que le PC soit correctement remis à l'heure avant de lancer l'acquisition par le logiciel.

Le NOWAPI a une mémoire interne d'un mois en mode faible batteries et d'un an en mode charge batteries. Les données du NOWAPI sont transmises par la technologie GSM/GPRS quotidiennement vers un ordinateur PC.

Les patients étaient équipés dans la soirée d'un polygraphe respiratoire couplé à une PPC et d'un NOWAPI (Figure 36) selon les conditions standardisées d'un laboratoire de sommeil. Le NOWAPI était directement connecté à un ordinateur pour l'enregistrement et le recueil des données. Dans la matinée le technicien du sommeil importait les données polygraphiques et celles du NOWAPI.

La durée du traitement de la PPC, le nombre d'apnées et hypopnées et la pression positive moyenne mesurée par le NOWAPI ont été comparés à ceux mesurés par la polygraphie respiratoire (Embletta[®] RESMED) pour le même patient. Le codage des apnées et hypopnées de la polygraphie respiratoire a été réalisé selon les critères de l'AASM 2007. Le logiciel d'observance de la PPC a permis de recueillir la durée du traitement et l'index d'apnée-hypopnée résiduel. Nous avons évalué le débit moyen et la pression moyenne estimés par le NOWAPI et le polygraphe par périodes de 15 minutes. Le sommeil a été évalué par le patient lui-même par un agenda de sommeil rempli le lendemain matin. L'agenda du sommeil a été analysé pour calculer le temps de sommeil total (TTS), la latence d'endormissement (LE), l'éveil intra-sommeil (EIS) et le temps passé au lit (TPAL).

Tous les résultats statistiques de notre étude étaient exploratoires et exclusivement descriptif. L'analyse principale a consisté à comparer la durée d'utilisation moyenne estimés par le NOWAPI et par la polygraphie respiratoire, dans le Per Protocole Set (n = 20). Une analyse post-hoc a été effectuée sur un sous-groupe des patients (n = 14). Les analyses statistiques ont été réalisées avec SAS[®] Software, la version 9.2. (SAS Institute, Caroline du Nord, Etats-Unis).

4.3. RESULTATS

La plupart des 22 patients étaient des hommes (18), âge de 61 ans \pm 13 ans et IMC de 29,6 \pm 4.5 Kg / m² (Moyenne \pm écart-type). Au moment du diagnostic de SAOS l'AHl était de 43 \pm 17 / h.

Dix-neuf ont présenté un IAH \geq 30/h définissant un SAOS sévère. L'ancienneté moyenne du traitement par PPC était de 4,1 ans. Tous les patients ont participé à l'étude, mais deux avaient moins de 4 heures d'enregistrement, taux considéré comme une déviation majeure de protocole, et donc ne sont pas inclus dans l'analyse principale. Douze patients avaient un masque facial, 8 un masque nasal et 2 un masque narinaire. Vingt patients avaient un dispositif de PPC auto-piloté et deux avaient une PPC en mode fixe. Six appareils de PPC différentes ont été utilisés. Quatorze patients avaient un humidificateur.

| Profils des patients de l'étude (n=22) | |
|---|------------------|
| Age (ans) | 61 \pm 13 |
| Sexe (% Hommes) | 82% |
| Indice de masse corporelle (kg/m ²) | 29.6 \pm 4.48 |
| Tour de cou (cm) | 40.6 \pm 3.8 |
| Tour de taille (cm) | 106.5 \pm 13.5 |
| Temps depuis le diagnostic de SAOS (ans) | 4.3 \pm 4.8 |
| Échelle d'Epworth au diagnostic | 11.8 \pm 4.0 |
| Données polygraphiques au diagnostic | |
| • IAH (/h) | 43.0 \pm 16.6 |
| • Nombre d'événements obstructifs (/h) | 28.9 \pm 16.9 |
| Durée moyenne d'utilisation de la PPC dans le mois précédant la sélection (h) | 5.5 \pm 2.2 |

Caractéristiques cliniques des patients.

La moyenne [IC 95%] de différence relative de la durée du traitement de la PPC, le NOWAPI et la polygraphie respiratoire était de -10,2% [-21,8 ; 1,4] (n = 20). Les résultats individuels sur le graphique de Bland et Altman ont révélé une importante variabilité inter-patient (figure 35). Après

analyses des données du NOWAPI, il s'avère que les branchements du NOWAPI pour 4 patients ont été malencontreusement inversés.

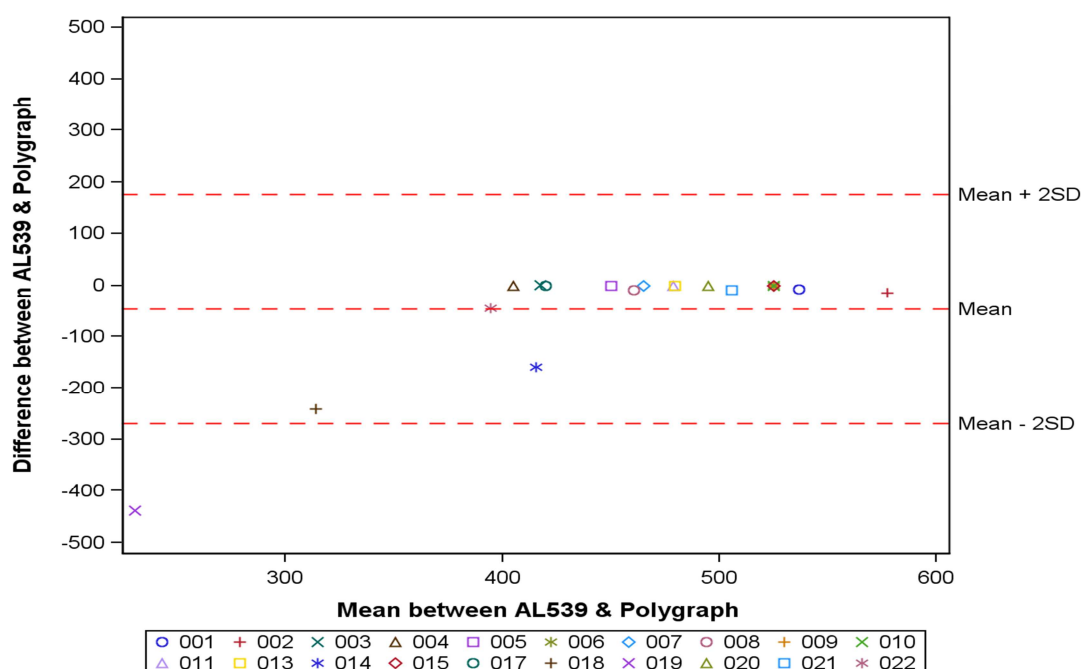


Figure 35 : Durée du traitement par PPC sur la nuit d'enregistrement (Bland & Altman, n=20).

Afin d'être conservateur dans l'évaluation de la performance, nous n'avons pas pris en compte dans nos statistiques les données provenant de deux patients qui ne disposaient pas d'une analyse détaillée du NOWAPI et des 4 patients dont la connexion du NOWAPI était inversée.

Nous avons donc effectué une analyse post-hoc sur les 14 patients restants. Les données mesurées par PPC, le NOWAPI et le polygraphe étaient similaires, avec une moyenne [IC 95%] de différence relative de -0,4% [-0,9 ; 0,1] pour l'ensemble de la nuit d'enregistrement pour ce sous-groupe. La figure 2 montre un IAH résiduel pour les 14 patients, tel que mesuré par le NOWAPI et les PPC. La moyenne [IC 95%] de différence absolue de l'IAH était de 2,5 [-1.4. ; 3.6] / h entre NOWAPI et polygraphie et 2,3 [1,2 ; 3.4] / h entre la PPC et la polygraphie respiratoire. La différence absolue entre les pressions moyennes estimées par le NOWAPI et le polygraphe étaient de 2,55 cmH2O (n=20).

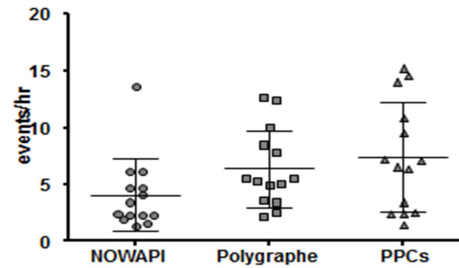


Figure 36 : IAH estimé par NOWAPI, polygraphie et PPCs. Les traits indiquent la moyenne et l'écart type (ET) : $4.0 \pm 3.2/h$, $6.4 \pm 3.4/h$ et $7.4 \pm 4.8/h$, estimés respectivement par NOWAPI, polygraphie et PPCs

Les résultats de l'agenda du sommeil des 22 patients ont montré un temps total de sommeil de $433,0 \pm 105,8$ minutes (*environ 7,2 h*), une latence d'endormissement de $32,8 \pm 27,8$ minutes, des éveils intra-sommeil moyens de $34,4 \pm 49,5$ minutes et un temps passé au lit de $501,9 \pm 51,2$ minutes (*environ 8,3 h*) ($n = 22$) (moyenne \pm SD).

4.4. SYNTHÈSE DES RESULTATS

Ce travail a permis de montrer que le dispositif médical NOWAPI mesure précisément les paramètres d'observance du traitement par pression positive continue par masque nasal, facial et narinaire.

Trois résultats principaux émergent :

- La durée d'enregistrement nocturne minimale était de 6,75 heures.
- La durée moyenne de traitement par PPC mesurée par le NOWAPI et de la polygraphie respiratoire étaient similaires, avec une différence absolue de 2,4 minutes sur la totalité de l'enregistrement de nuit (95 % intervalle de confiance $-0,2$ à $5,1$).
- La moyenne [IC 95%] de la différence absolue de l'IAH était de $2,5 [-1,4; 3,6]$ / h entre le NOWAPI et la polygraphie respiratoire (non significatif) et de $2,3 [1,2; 3,4]$ / h entre la PPC et la polygraphie respiratoire (non significatif).

4.5. DISCUSSION

Notre étude démontre qu'un nouveau dispositif médical NOWAPI mesure avec précision et de manière fiable les niveaux de pressions et de débits des PPC disponibles sur le marché et permet de calculer les indicateurs d'observance des patients souffrant de SAOS. Actuellement, les médecins spécialistes du sommeil suivent le traitement des patients SAOS à l'aide de logiciels captifs de la marque de la PPC et par conséquent, les médecins n'ont pas de données d'observance homogènes. Le NOWAPI prévoit des mesures et des rapports détaillés d'observance entre les différentes PPC. Ainsi, il sera plus facile de comparer les données d'observance d'un patient à lui-même si celui-ci utilise deux PPC de marques différentes et d'évaluer globalement une cohorte de patients.

Un autre point important est que pour le NOWAPI les données ont été validées en comparaison de la polygraphie respiratoire indépendamment du masque ou de la PPC utilisé, en modes constant ou piloté.

Actuellement, il est parfois difficile de comprendre les modes de calcul des algorithmes des PPC dont les validations cliniques ne sont pas toujours publiées. Il sera possible avec le NOWAPI d'homogénéiser les données d'observance et d'éviter des différences d'appréciation de traitement.

Cependant, notre étude comporte quelques limites : le nombre de patients est très limité, et notre étude est exploratoire et n'a pas pour but de démontrer l'équivalence statistique avec la polygraphie respiratoire. Les patients avaient en général un assez faible index d'apnées-hypopnées résiduel dû à la sélection des patients.

La détection des événements respiratoires résiduels par le NOWAPI est basée uniquement sur une baisse d'amplitude du flux respiratoire non accompagnée de désaturation en oxygène et/ou un micro-éveil.

Ceci expliquant les différences d'index résiduels d'apnées-hypopnées calculé par la polygraphie respiratoire. Un seuil significatif pour ce paramètre doit être défini (Schwab R.J et al. 2013). Enfin, le NOWAPI n'a pas été bien branché chez certains patients.

Bien que le NOWAPI ait été conçu pour ne pas influencer le traitement par PPC du patient, le dispositif médical est conçu avec un système VENTURI et non un Pneumotachographe classiquement utilisé pour mesurer le débit aérien. Néanmoins, nous avons pu enregistrer les pressions positives malgré une mauvaise configuration du système.

D'autres études sont nécessaires pour confirmer nos résultats et nous pensons que dans un futur proche, les patients seront acteurs de leur maladie c'est à dire qu'ils pourront s'autoévaluer avec leur PPC (auto-téléchargements de l'observance...) et ainsi être efficaces pour la prise en charge du traitement par PPC (Masa J.F. et al. 2013 ; Kendzerska T et al. 2014).

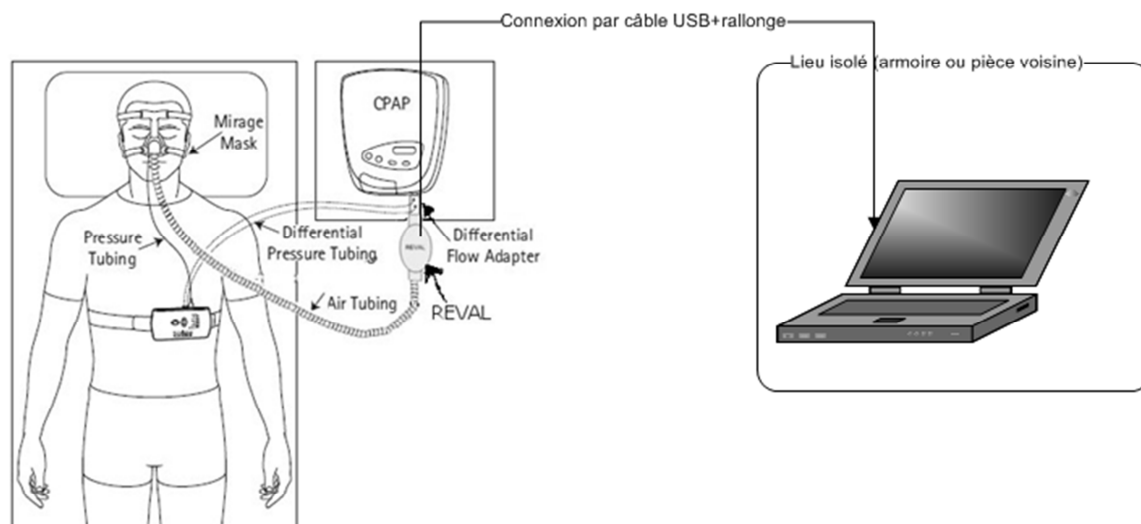
En conclusion

Le NOWAPI est un nouveau dispositif médical qui remplit les conditions de téléassistance du traitement du syndrome d'apnées du sommeil.

Récemment, notre étude est prolongée par une autre recherche (Air Liquide Healthcare) sur plus de 300 000 patients équipés d'un NOWAPI sur le territoire français.

4.6. MATERIEL SUPPLEMENTAIRE

Extrait du cahier des charges du système d'acquisition des données du NOWAPI couplé à l'Embletta Gold par le PC.



Branchement d'un patient sous Embletta-Gold combiné à la PPC et au REVAL (NOWAPI).

Les données d'acquisition du NOWAPI sont enregistrées en temps réel et transférées via un câble USB vers un logiciel de traitement des données.

CONTRIBUTION TECHNIQUE PERSONNELLE ETUDE 4

L'observance des patients porteurs d'apnées du sommeil est uniquement contrôlée par la PPC de manière parfois inefficace (durée de traitement inférieur à 3h, fuite au masque, pression efficace imprécise). Les autorités de l'Etat ont récemment (2013) préconisé le contrôle de ce traitement par téléassistance. C'est donc pour répondre à cette préconisation que j'ai collaboré avec les ingénieurs et médecins de la Recherche et Développement d'Airliquide International pour concevoir un dispositif médical de télé observance (NOWAPI) du traitement du SAOS. Mon rôle dans cette étude a été de rédiger le cahier des charges techniques de la polygraphie respiratoire et de la procédure d'initialisation du NOWAPI connectée aux PPC. J'ai contribué à la mise place du protocole d'étude clinique et à l'analyse des données de la polygraphie respiratoire. J'ai formé et coordonné l'équipe de techniciens du sommeil aux bonnes pratiques du NOWAPI.

Mon expertise technique des PPC (titration en mode auto-piloté, détection des fuites au masque) ainsi que du suivi de l'observance, des polygraphes respiratoires et du NOWAPI m'a légitimé pour réaliser des contrôles qualité de ces dispositifs médicaux. Mon expérience d'analyse des événements respiratoires pour le syndrome d'apnées du sommeil m'a permis de coder manuellement l'ensemble des apnées obstructives, des hypopnées et des limitations de débit inspiratoires par période de 15 minutes provenant du polygraphe.

Conclusions

Depuis cinquante ans, l'homme s'est intéressé à développer et améliorer les outils d'exploration du sommeil. Ces outils technologiques (polysomnographes) d'abord rudimentaires se sont sophistiqués au milieu des années 1990 avec l'avènement des systèmes numériques. Les progrès des modèles mathématiques de l'analyse du traitement des signaux électrophysiologiques et cardio-respiratoires ont permis de meilleurs diagnostics de troubles du sommeil. Néanmoins, la polysomnographie en laboratoire reste un examen lourd et contraignant.

Le mini-polysomnographe ActiWave (AW) que j'ai donc validé permet de faciliter les enregistrements de sommeil en ambulatoire ou dans des études de recherche biomédicale en réanimation médicale et en conditions extrêmes. L'AW a montré sa fiabilité, sa robustesse et sa reproductibilité dans différentes études (études 1,2). Cet outil, à l'instar des PSG « classique », est d'une utilisation simple, facile d'installation et très bien accepté par les volontaires et les patients. Son analyse des signaux EEG, EOG et EMG est en conformité avec les recommandations de l'AASM.

Une autre technologie a évolué au cours de ces dernières décennies : l'actimétrie.

L'actimétrie était jusqu'alors un outil de recherche sur les troubles des rythmes biologiques et de l'insomnie (Hauri et al., 1992). Cependant, ce dispositif médical ne pouvait pas s'appliquer à la prise en charge des troubles du sommeil. Ce n'est qu'à partir du début du 21^{ème} siècle que la technologie de l'actimétrie se démocratisa avec des recommandations cliniques de l'AASM (Morgenthaler et al. 2007).

Ce sont donc nos études de validation chez les sujets sains et malades qui ont confirmé l'utilité de l'actimétrie dans une large population de patients atteints de la maladie d'Alzheimer (MA). A l'aide d'un nouvel algorithme de calcul des paramètres de sommeil (ex ; TTS, EIS ...), j'ai pu apporter une réponse à la question du temps de sommeil et de la perturbation des rythmes veilles/sommeil des MA.

Enfin, les outils de suivi du traitement de l'apnée du sommeil par PPC n'existaient peu ou pas.

J'ai donc développé et validé un dispositif médical de télé observance (le NOWAPI) qui m'a permis de mieux comprendre, en collaboration avec les spécialistes du sommeil, la bonne ou mauvaise efficacité du traitement de l'apnée du sommeil.

En effet, cette innovation médicale a montré sa faisabilité et sa fiabilité pour les calculs des durées d'enregistrement, des fuites et des index d'apnées du sommeil. Cette étude a ouvert le champ de la télé observance de la PPC chez plus de 300 000 patients en France.

Toutes ces études prouvent que nous devons toujours innover dans les technologies du sommeil pour une meilleure prise en charge des patients. A l'ère du 21 ème siècle, une autre médecine commence à émerger, la médecine 2.0 avec pour corollaire l'eSanté. Cette perspective m'a passionné et fasciné pour inventer une application de santé iSommeil qui permettra de rendre acteur le patient face à sa maladie mais aussi de faciliter le pré diagnostic et le suivi de ses pathologies du sommeil.

Chapitre III- PERSPECTIVES

I. La e-Santé

DEFINITIONS

Pour l'OMS, l'e-santé se définit comme « les services du numérique au service du bien-être de la personne ». L'e-Santé est un terme relativement récent (fin des années 90) pour la pratique des soins de santé pris en charge par les Technologies de l'Information et de la Communication (TIC). De nombreuses déclinaisons de l'eSanté comme par exemple la Télémédecine et la mSanté ou mHealth répondent à des besoins de santé par exemple pour la prise en charge de maladies chroniques (Diabète, HTA, SAS). (Livre Blanc du Conseil National de l'Ordre des Médecins 2015).

1.1. mHealth ou mSanté

En 2004, le Pr Robert Istépanian a décrit pour la première fois l'utilisation de la mSanté pour la désigner comme « l'utilisation des communications mobiles émergentes en santé publique ».

Selon l'OMS (2009) la mSanté recouvre « les pratiques médicales et de santé publique reposant sur des dispositifs mobiles tels que téléphones portables, systèmes de surveillance des patients, assistants numériques personnels et autres appareils sans fil ».

La collecte de données sur la santé au niveau de plate-forme et des patients, fournit des informations de soins de santé pour les praticiens, les chercheurs et les patients, la surveillance en temps réel des signes vitaux des patients. La m-santé concerne aussi les objets connectés et capteurs intelligents ainsi quelques exemples d'objets connectés sont par exemple les trackers d'activité et de sommeil, les tensiomètres, glucomètres. Des nouveaux objets font leur apparition comme des capteurs de sommeil (cf. Hero Dream d'iHealth et Myearlysense de Samsung), mais qui n'ont pas été encore approuvées par la FDA (Food and Drug Administration).

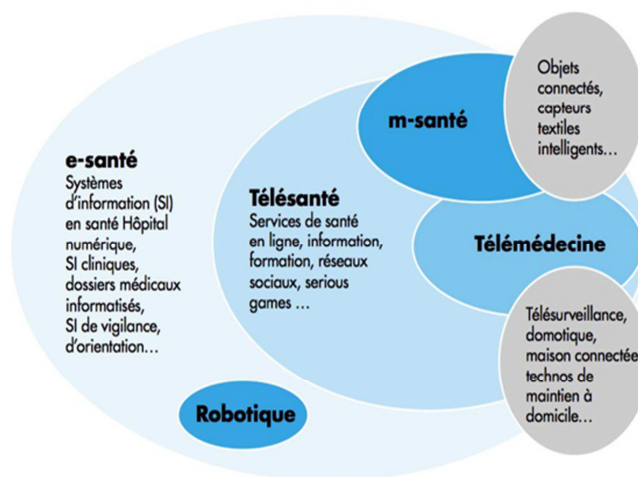


Figure 37 : Vision schématique de l'e-santé en France d'après le rapport publié en janvier 2015 par le Conseil National de L'Ordre des Médecins

1.1.2. Le marché mondial des applications de santé

Voici l'état actuel du nombre d'applications de santé e et d'objets connectés (selon le livre blanc du Conseil national de l'Ordre des médecins, la santé connectée, janvier 2015).

- Le volume mondial des applications mobiles santé est passé de 6 000 en 2010, à 20000 en 2012 et 100000 en 2013.
- Toutes fonctions confondues, une boutique comme l'App Store compte 500 nouvelles Applis chaque mois.
- En France, sur une veille de 4 000 applis santé/bien-être (réalisée par DMD), on observe que 60% sont destinées au grand public et 40% aux professionnels de santé. Cependant, la tendance serait en train de s'inverser.

1.1.3. Le marché des objets connectés

- 15 milliards d'objets connectés sont recensés aujourd'hui dans le monde, 80 à 100 milliards sont annoncés d'ici 2020.
- 3 millions ont été achetés en France en 2013 pour un chiffre d'affaires de 64 millions d'euros (Etude GFK) : balances, montres, bracelets...
- 23% de Français déclarent utiliser un objet connecté (sondage BVA/Syntec numérique), 11 % en auraient déjà adopté un dans le contexte santé / bien-être.

Exemple d'objets connectés d'analyse du sommeil :



Objet connecté sommeil HeroDream d'iHealth, une montre portée au poignet non dominant mesurant les rythmes veille/sommeil ainsi que la SpO2 pour la détection du SAS.

Objet connecté myEarlySense de Samsung : placé sous le matelas, détecte la fréquence cardiaque, la fréquence respiratoire, les stades de sommeil et les mouvements. Les données à analyser sont transmises en Bluetooth sur un Smartphone.

2. Application Smartphone : iSommeil

2.1. CONTEXTE

A notre connaissance, il n'existe pas ou peu d'études cliniques de validation des applications de santé et d'objets connectés. Sushanth B et al. 2015 a évalué une application Smartphone Sleep Time app (Azumio, Inc., Palo Alto, CA, USA) pour iPhones. En comparaison avec la PSG, Sleep Time a une bonne sensibilité (89.9%) mais une faible spécificité (50%). En 2015, Meltze et al. ont évalué un objet connecté Fitbit Ultra qui surestime significativement le Temps total de sommeil (+41 minutes) et l'efficacité du sommeil (+8%) en mode normal, et sous-estime le TTS (-105 min) et l'ES (+21%) en mode sensible.

En 2015 De Zambotti et al. ont évalué un objet connecté Jawbone UP en comparaison de la PSG. Les TTS et les éveils intra-sommeil du Jawbone UP ont de bonnes concordances avec ceux de la PSG (De Zambotti et al., 2015).

Lee J et al, 2012 ont évalué des “trackeurs de sommeil” BodyMedia FIT, Fitbit Flex, Jawbone UP, Basis Band, Innovative Sleep Solutions SleepTracker et le Zeo Sleep Manager Pro selon les recommandations de la FDA. La détection de l’éveil n’est pas précise et varie selon les spécifications techniques pour le BodyMedia, $49.9 \pm 3.6\%$; le Fitbit, 19.8% ; et le Zeo, de 78.9% à 83.5%).

De nombreuses études ont montré un lien entre le ronflement et l’apnée du sommeil (Mizazaki S et al. 1998 ; Wilson K et al. 1999 ; Maimon N et al. 2010 ; Fiz JA et al., 2010 ; Jané R, et al. 2010 ;

Karci E, et al. 2011 ; Lee LA, et al. 2012 ; Ben-Israel et al. 2012).

Le chapitre qui traite de l’actimétrie décrit bien les dernières études qui montrent de bonnes corrélations sur le temps total de sommeil entre l’actimétrie et la polysomnographie (Cole RJ et al. 1992).

Le Smartphone est un véritable micro-ordinateur de poche doté de fonctionnalités multimédias avancées et emplit de capteurs (le GPS, **un accéléromètre triaxial**, un Gyroscope, **un capteur de son** etc....

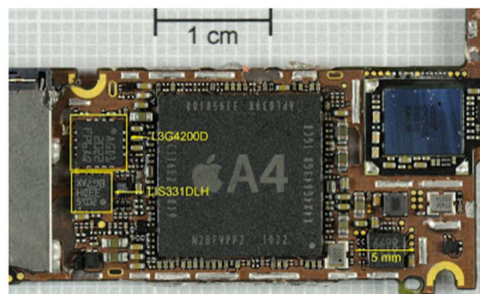


Figure 38 : Composant électronique d’un Smartphone : en jaune l’accéléromètre et le capteur de son.

2.1.2. iSommeil

Selon la littérature, il est possible de détecter les arrêts respiratoires à partir d’un microphone (Ben-Israel et al. 2012) et d’évaluer le temps de sommeil à l’aide d’un accéléromètre (Cole RJ et al. 1992 ; Elbaz M et al. 1998). C’est donc dans ce contexte que j’ai créé et développé l’application Smartphone iSommeil iOS et Android. iSommeil (figure 39) qui permet d’enregistrer au cours de la nuit : les mouvements et le temps de sommeil à l’aide de l’accéléromètre du Smartphone, les interruptions de ronflement et donc indirectement des apnées à l’aide du microphone du

Smartphone. Un test ludique évalue la vigilance dans la journée en mesurant le temps de réaction et le nombre d'erreurs (lapses). iSommeil comprend également un simulateur d'aube de type luminothérapie pour optimiser l'endormissement et le réveil.



Figure 39 : Fonctionnalités de l'Application iSommeil.

2.1.2.1. Démarche de validation en cours d' iSommeil

Cette application est en cours de validation clinique, par comparaison à la polygraphie respiratoire pour objectiver un risque de survenue d'apnées du sommeil. Les résultats préliminaires sur une population de 50 patients apnéiques montrent une bonne corrélation ($r=0.90$, $p<0.0001$) entre les apnées détectées par un polygraphe respiratoire et celles suspectées par iSommeil.



Figure 40 : A la partie supérieure on observe les tendances des résultats d'une polygraphie respiratoire (SpO2, Ronflement moyen =84 dB, nombre d'apnée=16) et à la partie inférieure on observe l'analyse des ronflements d'iSommeil (Ronflement moyen 84 dB, arrêts respiratoires= 14).

Une Comparaison d'iSommeil avec l'Actiwatch, est également en cours de réalisation sur 200 patients dont 50 bons dormeurs et 150 insomniaques.

iSommeil vs Actiwatch

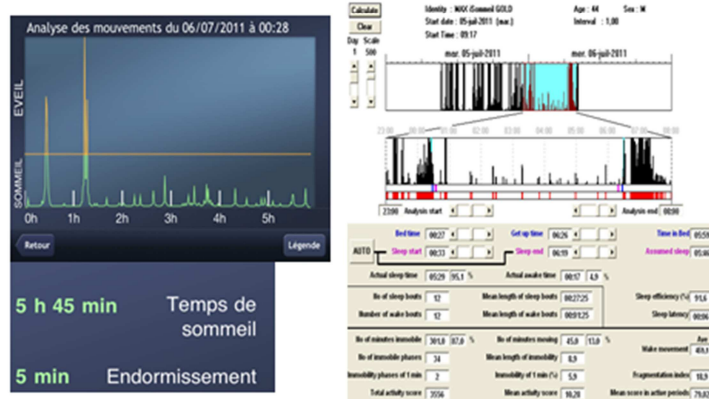


Figure 41 : Enregistrement simultané d'iSommeil et de l'Actiwatch chez un petit dormeur. On remarque un temps de sommeil (5h45 min iSommeil) comparable à celui de l'Actiwatch (5h47min).

CONTRIBUTION TECHNIQUE PERSONNELLE

A partir de la même technologie de l'actimétrie (**accéléromètre**) et du capteur de son (en dB), j'ai conçu six algorithmes codés pour une application iSommeil basés sur l'actimétrie (**accéléromètre**) et sur le capteur ronflement de la polygraphie respiratoire adaptés au Smartphone et enfin un auto-test de calcul des temps de réaction exprimés en millisecondes. J'ai mis en place le cahier des charges du protocole technique de validation d'iSommeil et contribué à sa validation versus Polygraphie respiratoire et PSG.

1.1 DEMARCHE DE VALIDATION TECHNIQUE EN COURS

iSommeil permet d'évaluer le TTS et la latence d'endormissement en comparaison de l'agenda du sommeil chez une population de patients au sommeil fragile (n=50). Cette application fait l'objet actuellement d'une validation clinique dans le syndrome d'apnées du sommeil. Les résultats préliminaires sur une population de 50 patients apnéiques montrent une bonne corrélation entre les apnées détectées par un polygraphe respiratoire et l'algorithme iSommeil du Smartphone ($r=0.90$, $p<0.0001$).

Perspectives

La médecine 2.0 est aujourd'hui une réalité de l'E-Santé et donc il me semble important de développer un nouveau mode d'études de recherche clinique et d'outils de dépistage de troubles du sommeil. En effet j'ai les projets d'intégrer l'Application iSommeil dans la plateforme ResearchKit d'Apple (médecine prédictive) et de développer un objet connecté multi-capteurs dédié à la détection et à l'analyse des troubles du sommeil (insomnie, apnées du sommeil).

PREMIER PROJET

iSommeil dans la médecine préventive

Le ResearchKit est une plateforme interactive qui transforme l'iPhone en un outil de recherche médicale. Cette plateforme performante aide les médecins, les scientifiques et les chercheurs à recueillir des données médicales de manière plus fréquente et précise à partir d'applications installées sur l'iPhone des mobinautes « e-patients ». Une procédure de consentement interactive est mise en place pour la confidentialité concernant les données personnelles (identification du patient, résultats d'enquêtes épidémiologiques, partage des données avec les chercheurs).

Et puisque le ResearchKit fonctionne parfaitement avec le HealthKit, les chercheurs peuvent aussi accéder à des données encore plus pertinentes pour leurs recherches telles le calcul du nombre de

pas en relation avec la dépense énergétique ou bien l'analyse de la fréquence cardiaque au long cours.

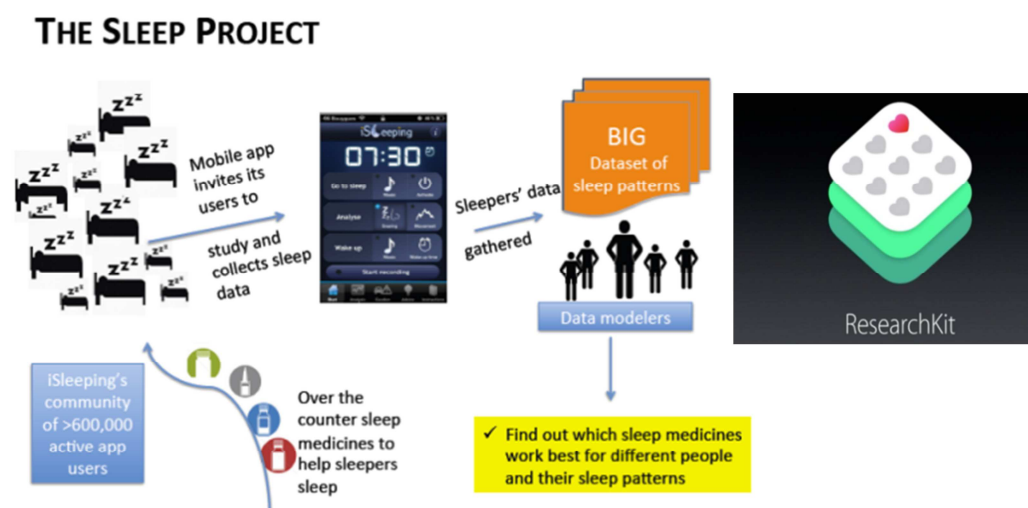
C'est donc dans ce contexte que j'ai le projet de réaliser une étude clinique qui invite les utilisateurs d'iSommeil à utiliser cette application pour surveiller et rendre compte comment les différents somnifères disponibles sur le marché (hypnotiques, benzodiazépines) varient les habitudes de sommeil des « e-patients ». L'objectif secondaire est d'identifier les « e-patients » qui répondent le mieux à chacun des médicaments de sommeil testés.

Les données quotidiennes du sommeil d'un patient seront collectées par iSommeil et automatiquement téléchargées via les technologies de cloud computing sécurisés à la plateforme Synapse du ResearchKit. Synapse développée par la société Sage est une plateforme internet « open source » conçue pour faciliter la collaboration entre équipes scientifiques. Les chercheurs interagissent et partagent des données, le code source, les modèles et les méthodes d'analyse sur des projets de recherche spécifiques.

Dans l'étude d'iSommeil, les utilisateurs réguliers de l'application seront contactés par leur téléphone mobile avec une notification: au sujet de la possibilité de participer à l'étude, à propos de la possibilité d'avoir leurs problèmes de sommeil potentiellement abordés en participant à l'étude et sur la façon dont iSommeil sera utilisée au cours de l'étude à la fois pour recueillir leurs données de sommeil et de leur fournir l'occasion d'utiliser les données pour surveiller et suivre leurs propres habitudes de sommeil.

Cette étude inclura plus de 1000 patients répartis en deux groupes (groupe 1 : patients sous traitement hypnotique et groupe 2 : patients sans traitement hypnotique). Les données de sommeil quotidiennes des participants seront collectées grâce à l'application iSommeil et transférée électroniquement dans le ResearchKit. Les données du ResearchKit serviront de base pour la recherche « open source » et seront exploitées en Big Data.

Figure 42 : Projet de suivi de « e-patients » traités par des hypnotiques via le ResearchKit.



DEUXIEME PROJET

iSommeil et l'objet connecté

L'originalité du projet est d'accompagner l'utilisateur dans la gestion de son sommeil et de sa qualité de vie.

Le bracelet SET (Sleep & Energy Technologies) (Figure 45) permettra en effet l'analyse des données nocturnes et diurnes issues des utilisateurs afin d'établir leurs profils de sommeil et de les confronter aux niveaux d'activités des usagers pendant leur journée de travail ou de loisirs.

Des fonctions ludiques et « sociales » seront aussi intégrées afin de motiver les utilisateurs à atteindre de meilleurs « scores de récupération ». Des fonctions de « coaching personnalisé » pourront être intégrées dans l'application associée au bracelet dans l'offre de suivi premium.

De plus, les fonctions d'analyse du sommeil et la détection des possibles apnées associées aux variations du rythme cardiaque pourront être intégrées selon un protocole contrôlé médicalement par un comité scientifique afin d'établir un pré-diagnostic et d'orienter l'utilisateur le cas échéant vers un spécialiste afin de lui prescrire un traitement ou des mesures diététiques adaptées.

Des conditions d'utilisation particulières pourront aussi être intégrées à l'application afin d'aider les utilisateurs à faire face à des situations spécifiques :

- Analyse et conseils de récupération lors de voyages incluant un décalage horaire important
- Changements d'horaires de sommeil liés à une activité professionnelle spécifique
- Analyse de la « dette de sommeil » lors de situation de stress prolongé

Le bracelet SET permettra aussi de mesurer les conditions de vie (favorables ou défavorables) à l'endormissement et l'application associée permettra de visualiser et de comparer les phases qui précèdent le sommeil dans la journée (niveau d'activité, température, nuisances environnementales (bruit, lumière, température etc.), et ainsi de connaître l'évolution diurne et nocturne de ces paramètres afin de pouvoir lui conseiller les mesures permettant d'améliorer son sommeil et sa capacité à augmenter son « énergie mobilisable » dans la journée. L'utilisateur pourra aussi vérifier l'impact de son activité dans la journée sur la récupération durant la nuit. L'application lui permettra ainsi de faire évoluer de manière personnalisée son activité en fonction des résultats obtenus et lui prodiguera aussi des conseils lui permettant d'améliorer son score « sommeil/énergie/activité ».



Figure 43 : Bracelet SET connecté à l'application iSommeil : Enregistrement de la Saturation partielle en oxygène et de l'actimétrie.

Visualisation des DATA et Ergonomie de l'application

Avec l'introduction des données issues des nouveaux capteurs présents dans le bracelet SET, de nouvelles analyses plus poussées pourront être réalisées afin de détecter des tendances d'évolution dans les paramètres du sommeil des usagers. L'évolution de ces paramètres devra pouvoir être visualisée au cours de la journée ainsi que sur des périodes plus longues (semaines, mois, années). Les utilisateurs devront aussi pouvoir comparer des périodes de référence afin de connaître l'impact des mesures préconisées (ou des thérapeutiques proposées) sur l'évolution des paramètres mesurés.

En plus des données liées aux capteurs pourront aussi être associées aux données issues de l'utilisateur (régime alimentaire, évolution du poids, voire en lien avec d'autres dispositifs comme les balances connectées via des « Applications Programming Interface » ou API ouvertes (une interface de programmation qui permet de se « brancher » sur une application pour échanger des données. Une API est ouverte et proposée par le propriétaire du programme.)

Plus que la seule accumulation des données issues des capteurs, c'est la capacité à intégrer ces données dans un schéma d'utilisation compréhensible et ludique au sein d'applications associées qui constituera le caractère de différenciation et d'attractivité du bracelet SET.

La plateforme de stockage et de traitement des données sera réalisée de manière anonyme et donnera lieu à un consentement éclairé du patient.

Ce projet peut aussi permettre de mieux connaître la prévalence de l'insomnie, de l'apnée du sommeil, des hypersomnies. Ces pathologies sont en effet en enjeu majeur de santé publique en France et en Europe. Or pour la plupart, les personnes atteintes de ces troubles n'en sont pas informées et ne les découvrent que lors de complications (cardiaques, respiratoires ou métaboliques). L'intérêt associé aux applications comme iSommeil sera de sensibiliser les usagers aux méthodes et conseils leur permettant de mieux gérer leur sommeil. Il s'agit aussi d'élaborer une action de prévention qui permettra une prise en compte plus précoce des troubles du sommeil et de leurs éventuelles conséquences sur la santé publique.

L'innovation de ce projet réside à la fois dans la création d'un objet médical connecté aux terminaux mobiles (Smartphones et tablettes) ainsi que dans la capacité d'étudier des cohortes importantes d'utilisateurs en situation ambulatoire et ainsi d'établir une cartographie en France et en Europe des troubles du sommeil. Cette cartographie permettra de mieux orienter les utilisateurs à une prise en charge de leur trouble du sommeil et de détecter des phénomènes environnementaux (pollutions lumineuses, nuisances sonores, qualité de l'air) à l'instar des expérimentations menées aux États-Unis dans le cadre du concours My Air My Health (cf. plateforme Challenge.gov¹).

Il sera ainsi possible d'aller au-delà des études déclaratives effectuées actuellement par téléphone ou sur Internet et ainsi objectiver les troubles du sommeil par catégories (apnées obstructives, apnées liées à des pathologies métaboliques, cardiaques ou respiratoires), troubles liés à la qualité du sommeil (insomnies et privation de sommeil), hypersomnies.

Références

Adrien J. Mieux dormir et vaincre l'insomnie. Editions Larousse 2014.

American Psychiatric Association. 2013. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, Fifth Edition, (DSM-V). American Psychiatric Publishing. Washington DC USA and London England.

American Sleep Disorders Association, 'Practice parameters for the use of actigraphy in the clinical assessment of sleep disorders', Sleep 1995 May; 18(4):285-7.

A partnership between the public and the government to solve important challenges.

(My Air May Health) <https://challenge.gov/?q=372-my-air-my-health-challenge>

Aserinsky E, Kleitman N. Regularly occurring periods of eye motility, and concomitant phenomena, during sleep. Science 1953; 118 :273-4.

Aserinsky E, Kleitman N. Two types of ocular motility occurring in sleep. J Appl Physiol 1955;8:1.

Aurell J, Elmqvist D. Sleep in the surgical intensive care unit:continuous polygraphic recording of sleep in nine patients receiving postoperative care. BMJ 1985; 290 : 1029–1032.

Bano M, Chiaromanni F, Corrias M, et al.. The influence of environmental factors on sleep quality in hospitalized medical patients Front Neurol 2014;5 : 267.

Barnes M, Houston D, Worsnop CJ, neill AM, Mykytyn IJ, Kay A, Trinder J, Saunders NA, Douglas McEvoy R, Pierce RJ. A randomized controlled trial of continuous positive airway pressure in mild obstructive apnea. Am J respire Crit Care Med 2002 Mar 15;165(6):773-80.

Basheer R, Strecker RE, Thakkar MM, McCarley RW. Adenosine and sleep-wake regulation. Progress in Neurology. Volume 73, Issue 6, 2004, p 379-396.

Bedrosian and Nelson. Pro: Alzheimer's disease and circadian dysfunction: chicken or egg? Alzheimer's Research & Therapy 2012, 4:25.

Ben-Israel N, Tarasiuk A, Zigel Y. Obstructive apnea hypopnea index estimation by analysis of nocturnal snoring signals in adults. Sleep 2012;35:1299-305.

Berger AM, Wielgus KK, Young-McCaughan S, Fischer P, Farr L, Lee KA. Methodological challenges when using actigraphy in research. J Pain Symptom Manage. 2008; 36: 191–9.

Berger H. Über das elektroenkephalogramm des menschen. Nerv Krankh.1929; 87 : 527.

Berglund B, Lindvall T, Schwela DH: Guidelines for Community Noise Geneva: World Health Organization; 1999.

Berthomier, C., Drouot X, Herman-Stoica M, Berthomier P, Prado J, Bokar-Thire D, Benoit O, Mattout J, d'Ortho MP., Automatic analysis of single-channel sleep EEG: validation in healthy individuals. Sleep, 2007. 30(11): p. 1587-95.

Billiard M, Dauvilliers Y. Les troubles du sommeil. Elsevier 2ème édition 2005.

Black SE, Doody R, Li H et al. Donepezil preserves cognition and global function in patients with severe Alzheimer disease. *Neurology* 2007 69:459-69.

Borbély AA. A two process model of sleep regulation. *Hum Neurobiol.* 1982;1(3):195-204.

Bosma K, Ferreyra G, Ambrogio C, Pasero D, Mirabella L, Braghiroli A, Appendini L, Mascia L, Ranieri VM. Patient-ventilator interaction and sleep in mechanically ventilated patients: pressure support versus proportional assist ventilation. *Crit Care Med* 2007; 35 : 1048-1054.

Bourgeois-Bougrine, S., Carbon P, Gounelle C, Mollard R, Coblentz A. Perceived fatigue for short- and long-haul flights: a survey of 739 airline pilots. *Aviat Space Environ Med*, 2003. 74(10): p. 1072-7.

Buxton OM, Marcelli E. Short and long sleep are positively associated with obesity, diabetes, hypertension, and cardiovascular disease among adults in the United States. *Soc Sci Med* 2010; 71:1027-1036.

Caldwell, J.A. and S.R. Gilreath, A survey of aircrew fatigue in a sample of U.S. Army aviation personnel. *Aviat Space Environ Med*, 2002. 73(5): p. 472-80.

Cartwright RD, Lloyd S, Lillie J, Kravitz H. Sleep position training as treatment for sleep apnea syndrome: a preliminary study. *Sleep*. 1985;8(2):87-94.

Chambers MJ., Actigraphy and insomnia : a closer look.Part I., *Sleep* 1994; 17(5) :405-408.

Cole RJ, Kripke DF, Gruen W, Mullaney DJ, Gillin JC. Automatic sleep/wake identification from wrist activity. *Sleep* 1992 oct ; 15(5) :461-9.

Conradt R, Brandenburg U, Ploch T, Peter JH. Actigraphy : methodological limits for évaluation of sleep stages and sleep structure of healthy probands. *Pneumologie*. 1997 Aug; 51 Suppl 3:721-4. German.

Cross MD, Vennelle M, Engleman HM, White S, Mackay TW, Twaddle S, Douglas NJ. Comparison of CPAP titration at home or the sleep laboratory in the sleep apnea hypopnea syndrome. *Sleep* 2006; 29:1451-5.

Czeisler CA, Weitzman Ed, Moore-Ede MC, Zimmerman JC, Knauer RS. Human sleep : its duration and organization dépend on its circadian phase. *Science*. 1980 Dec 12; 210 (4475):1264-7.

Dann S, Beersma DG, Borbély AA. Timing of human sleep: recovery process gated by a circadian pacemaker. *Am J Physiol* 1984, 246(2):R161-R183.

De Zambotti M, Baker FC, Colrain IM Validation of Sleep-Tracking Technology Compared with Polysomnography in Adolescents. *Sleep*. 2015 Sep 1;38(9):1461-8.

Delorme, A. and S. Makeig, EEGLAB: an open source toolbox for analysis of single-trial EEG dynamics including independent component analysis. *J Neurosci Methods*, 2004. 134(1): p. 9-21.

Dement W : History of sleep physiology and medicine. In : Kryger M, Roth T, Dement W (eds) : Principles and Practice of Sleep Medicine, 4th ed. Philadelphia, Elevier, Inc., 2005.

Dement W, Kleitman N. Cycling variations in EEG during sleep and their relation to eye movement, body motility, and dreaming. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1957; 9 : 673-90.

Di Meco A, Joshi YB, Praticò D. Sleep deprivation impairs memory, tau metabolism, and synaptic integrity of a mouse model of Alzheimer's disease with plaques and tangles. *Neurobiol Aging*. 2014; 35 : 1813-20.

Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Dekosky ST, et al. "Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria". *Lancet Neurol* 2007; 6: 734–46.

Elbaz M, Léger D, Purday M, Rouffet G, Raffray T. Validation of the ActiWave mini polysomnogram (associated with Embletta Gold) versus complete polysomnography. 2010 European Sleep Research Society, JSR 19 (Suppl. 2), 1–378.

El baz M, Quera-Salva MA, Oakley NR, Lecendreux M, Gajdos P. Evaluation of actiwatch actimeter vs polysomnography in 29 patients with obstructive sleep apnea syndrome. *J Sleep Res*. 1998;7 S2:75.

Elbaz M., Mroue G, Lofaso F, Quera-Salva MA. Utility of actigraphy in the diagnosis of OSA, *Sleep* 2002 ;25(5) :527-31.

Elbaz M ,Yauy K, Metlaine A , Martoni M , Léger D. Validation of a new Actigraph MotionWatch versus Polysomnography on 70 healthy and suspected sleep disordered subjects. *Journal of Sleep research* 2012, European sleep Research Society, JSR 21 (Suppl.1), 1-371

Elbaz M. *Le Guide des Techniciens du Sommeil*. Edition Respironics 2007.

Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJ Jr, Friedman N, Malhotra A, Patil SP, Ramar K, Rogers R, Schwab RJ, Weaver EM, Weinstein MD; Adult Obstructive Sleep Apnea Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *J Clin Sleep Med*. 2009 Jun 15;5(3):263-76.

Faraut B, Boudjeltia KZ, Vanhamme L, Kerkhofs M. Immune, in-inflammatory and cardiovascular consequences of sleep restriction and recovery. *Sleep Med Rev* 2012;16:137–149.

Faraut B, Touchette E, Gamble H, Royant-Parola S, Safar ME, Varsat B, Léger D. Short sleep duration and increased risk of hypertension: a primary care medicine investigation. *Journal of Hypertension* 2012;30:1354-1363.

Fietze I., Penzel T., Alonderis A., Barbe F, et al. Management of obstructive sleep apnea in Europe. *Sleep Med.*, 2011;12:190-7.

Fischgold H (ed) : *Le Sommeil de Nuit Normal et Pathologique ; Etude Electroencéphalographiques*. Paris, Masson et Cie, 1965.

Fischgold H. *Le Sommeil de nuit normal et pathologique. Études électroencéphalographiques*. Paris: Masson et Cie, 1965.

Fiz JA, Jané R , Solà-Soler J, Abad J, García MA, Morera J. Continuous analysis and monitoring of snores and their relationship to the apnea-hypopnea index. *Laryngoscope* 2010; 120 : 854-62.

Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975; 12 : 189-98.

Freedman NS, Gazendam JA, Levan L, Richard AP, Schwab J. Abnormal Sleep/Wake Cycles and the Effect of Environmental Noise on Sleep Disruption in the Intensive Care Unit. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:451–457.

Friedmann LF, Zeitzer JM, Lin L, Hoff D, Mignot E, Peskind ER, Yesavage JA. In Alzheimer disease, increased wake fragmentation found in those with lower hypocretin-1. *Neurology*. 2007; 68 : 793-4.

Fujita S, Conway W, Zorick F, Roth T. Surgical correction of anatomic abnormalities in obstructive sleep apnea syndrome: uvulopalatopharyngoplasty. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1981 Nov-Dec; 89(6): 923-3.

Gabor JY, Cooper AB, Crombach SA, et al. Contribution of the intensive care unit environment to sleep disruption in mechanically ventilated patients and healthy subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:708–715.

Gastaut H, Tassinari C, Duron B : Etude polygraphique des manifestations épisodiques (hypniques et respiratoires) du syndrome de Pickwick. *Rev Neurol* 112 :568-579, 1965.

Gasa M., Tamisier R., Launois SH. T al. Residual sleepiness in sleep apnea patients treated by continuous positive airway pressure. *J sleep Res*, 2013;22:389-97.

Gazendam JA ,Van Dongen HP , Grant DA, Freedman NS, Zwavelling JH, Schwab RJ. Altered Circadian Rhythmicity in Patients in the ICU. *Chest* 2013;144:483-489.

Goel N, Basner M, Rao H, Dinges DF. Circadian rhythms sleep deprivation, and human performance. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2013; 119 : 155-90.

Guilleminault C, Eldridge FL, Dement WC. Human pathology –sleep-induced apneas and cardiovascular changes. *Bull Physiopathol Respir*. 1974; 10(2): 244-247.

Guilleminault C. Sleeping and waking disorders: indications and techniques. Menlo Park, CA: Addison-Wesley, 1982.

Hanley, J.A. and B.J. McNeil, The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology*, 1982. 143(1): p. 29-36.

Harman EM, Wynne JW, Block AJ. The effect of weight loss on sleep disordered breathing and oxygen desaturation in morbidly obese men. *Chest*. 1982 Sep : 82(3):291-408.

Hatfield CF, Herbert J, van Someren EJ et al. Disrupted daily activity/rest cycles in relation to daily cortisol rhythms of homedwelling patients with early Alzheimer's dementia. *Brain* 2004; 127: 1061-74.

Hauri PJ, Wisbey J. Wrist actigraphy in insomnia. *Sleep*. 1992; 15 : 293–301.

Hoffstein V, Mateika S, Anderson D. Snoring: is it in the ear of the beholder? *Sleep* 1994; 17 : 522-6

Holty JE, Guilleminault C. Surgical options for the treatment of obstructive sleep apnea. *Med Clin North Am*. 2010 May; 94(3):479-515. Review.

Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson A, Quan SF. The AASM the Manual for Scoring of Sleep and Associated events: Rules, Terminology and Technical specification, 1st ed.: Westchester Illinois: 2007 American Academy of sleep Medicine.

Innominato P, Focan C, Gorlia T, Moreau T, Garufi C, Waterhouse J, Giacchetti S, Coudert B, Iacobelli S, Genet D, Tampellini M, Chollet P, Lentz MA, Mormont MC, Lévi F, Bjarnason GA. Chronotherapy Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. Circadian rhythm in rest and activity: a biological correlate of quality of life and a predictor of survival in patients with metastatic colorectal cancer. *Cancer Res.* 2009 Jun 1;69(11):4700-7.

Insana SP, Gozal D, Montgomery-Downs HE. Invalidity of one actigraphy brand for identifying sleep and wake among infants. *Sleep Med.* 2010; 11 : 191–6.

iSommeil en pratique :

http://www.jim.fr/medecin/pratique/applitheque/edocs/isommeil_147268/document_appli.phtml

Istepanian, R. "Introduction to the Special Section on M-Health: Beyond Seamless Mobility and Global Wireless Health-care Connectivity". *IEEE Transactions on Information Technology in Biomedicine*: 2004. 8(4), 405–413.

Jasper H. Report of committee on methods of clinical exam in EEG. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1958;10:370-75.

Jouvet M, Michel F, Courjon J (1959). On stage of rapid cerebral electrical activity in the course of physiological sleep. *CR Seanas Soc Biol Fil* 153:1024-1028.

Jung R, Kuhlo W (eds) (1965): neurophysiological studies of abnormal night sleep and the Pickwickian syndrome. Elsevier, Amsterdam.

Kamdar BB, Needham DM, Collop NA. Sleep deprivation in critical illness: its role in physical and psychological recovery. *J Intensive Care Med* 2012; 27 : 97-111.

Karci E, Dogrusoz YS, Ciloglu T. Detection of post apnea sounds and apnea periods from sleep sounds. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2011; 2011 : 6075-8.

Katz ES, Lutz J, Black C, Marcus CL, 'Pulse transit time as a measure of arousal and respiratory effort in children with sleep-disordered breathing', *Pediatr Res* 2003; 53 :580-8.

Kendzerska T, Gershon AS, Hawker G, Leung RS, Tomlinson G. Obstructive sleep apnea and risk of cardiovascular events and all cause mortality: a decade –long historical cohort study. *PLoS Med.* 2014; 11 : e1001599.

Knauert MP, Malik V, Kamdar BB. Sleep and sleep disordered breathing in hospitalized patients. *Semin Respir Crit Care Med* 2014; 35 : 582-592.

Knauert MP, Yaggi HK, Redeker NS, Murphy TE, Araujo KL, Pisani MA. Feasibility study of unattended polysomnography in medical intensive care unit patients. *Heart Lung* 2014; 43 : 445-452.

Knauert MP, Yaggi HK, Redeker NS, Murphy TE, Araujo KL, Pisani MA. Feasibility study of unattended polysomnography in medical intensive care unit patients. *Heart Lung* 2014; 43 : 445-452.

Kryger, Roth and Dement, Principles and practice of Sleep Medicine, third edition, WB. Saunders Company, Philadelphia, 2000, p6, p9-10.

Kuhlo W, Doll E, Franck MC. Successful management of Pickwickian syndrome using long-term tracheostomy. Dtsch Med Wochenschr. 1969 Jun 13; 94(24):1286-90. German.

Kushida CA, Chang A, Gadkary C, Guilleminault C, Carrillo O, Dement WC. Comparison of actigraphic, polysomnographic, and subjective assessment of sleep parameters in sleep-disordered patients. Sleep Med. 2001;2 : 389–96.

Lagarde D., Sicard B., Morlet T., Mothet J-P. « Evaluation des états de de vigilance à l'occasion d'une mission opérationnelle en éclairage continu ». Travaux scientifiques du Service de Santé des armées 1994 ;(15) :239-240.

Lagarde D., Batejat D. « Some Measures to Reduce Effects of Prolonged Sleep Deprivation ». Neurophysiol Clin. 1995;25(6):376-85.

Lal, S.K. and A. Craig, Reproducibility of the spectral components of the electroencephalogram during driver fatigue. Int J Psychophysiol, 2005. 55(2): p. 137-43.

Landis, J.R. and G.G. Koch, The measurement of observer agreement for categorical data. Biometrics, 1977. 33(1): p. 159-74.

Lee J, Finkelstein J. Consumer sleep tracking devices: a critical review. Stud Health Technol Inform. 2015;210 : 458-60.

Lee LA, Yu JF, Lo YL, et al. Energy types of snoring sounds in patients with obstructive sleep apnea syndrome: a preliminary observation. PLoS One 2012; 7 : e53481.

Lévi F, Okyar A, Dulong S, Innominato PF, Clairambault J. Circadian timing in cancer treatments. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2010;50:377-421.

Lévi F, Duqué PA, Innominato P, Karaboué A, Dispersyn G, Parganiha A, Giacchetti S, Moreau T, Focan C,, Waterhouse J, Spiegel D; ARTBC Chronotherapy Group. Wrist actimetry circadian rhythm as a robust predictor of colorectal cancer patients survival. Chronobiol Int. 2014 Oct;31(8):891-900.

Léger D, Elbaz M, Raffray T, Metlaine A, Bayon V, Duforez F. Sleep management and the performance of eight sailors in the Tour de France à la voile yacht race. J Sports Sci. 2008 Jan 1; 26(1):21-8.

Léger, D., Philip P, Jarriault P, Metlaine M, Choudat D. Effects of a combination of napping and bright light pulses on shift workers' sleepiness at the wheel: a pilot study. J Sleep Res, 2009. 18(4): p. 472-9.

Léger, D., Bayon V, Elbaz M, Philip P, Choudat D. Underexposure to light at work and its association to insomnia and sleepiness: a cross-sectional study of 13,296 workers of one transportation company. J Psychosom Res, 2011. 70(1): p. 29-36.

Léger D. Bayon V., Laaban JP., Philip P. Impact of sleep apnea on economics. Sleep Med Rev., 2012; 5: 455-62.

Lévy P, Bonsignore MR, Eckel J. Sleep, sleep-disordered breathing and metabolic consequences. Eur Respir J. 2009 Jul; 34(1):243-60. Review.

Littner M, Kushida CA, Anderson WM, Bailey D, Berry RB, Davila DG, Hirshkowitz M, Kapen S, Kramer M, Lohbe D, Wise M, Johnson SF. Practice parameters for the role of actigraphy in the study of sleep and circadian rhythms: an update for 2002. *Sleep*. 2003; 26: 337-41.

Lo JC, Loh KK, Zheng H, Sim SK, Chee MW. Sleep duration and age-related changes in brain structure and cognitive performance. *Sleep*. 2014; 37 : 1171-8.

Loomis AL, EN Harvey, GA Hobart. Cerebral states during sleep as studied by human potentials. *J.exp Psychol*; 21 (1937), p 124.

Lowden, A. and T. Akerstedt, Sleep and wake patterns in aircrew on a 2-day layover on westward long distance flights. *Aviat Space Environ Med*, 1998. 69(6): p. 596-602.

Maimon N, Hanly PJ. Does snoring intensity correlate with the severity of obstructive sleep apnea? *J Clin Sleep Med* 2010; 6 : 475-8.

Masa J.F., Corral J., Sanchez de Cos J. , Duran-Cantolla J, Cabello M, Hernandez-Blasco L, Monasterio C, Alonso A, Chiner E, Aizpuru F, Vazquez-Polo FJ, Zamorano J, Montserrat JM. Effectiveness of three sleep apnea management alternatives. *Sleep*, 2013; 36 : 1799-807.

Martoni M, Bayon V, Elbaz M, Léger D. Using actigraphy versus polysomnography in the clinical assessment of chronic insomnia (rétrospective analysis of 27 patients. *Presse Med*. 2012 Mar; 41(3 Pt)

Matsumoto M, Miyagishi T, Sack RL, Hughes RJ, Blood ML, Lewy AJ. Evaluation of the Actillum wrist actigraphy monitor in the detection of sleeping and waking. *Psychiatry Clin Neurosci*. 1998; 52 : 160–1.

McArdle N, Devereux G, Heidarnejad H, Engleman HM, Mackay TW, Douglas NJ. Long-term use of CPAP therapy for sleep apnea/hypopnea syndrome. *AmJ Respir Crit Care Med* 1999 Apr;159(4 Pt 1):1108-14.

McCurry SM, Gibbons LE, Logsdon RG, Vitiello MV, Teri L. Nighttime insomnia treatment and education for Alzheimer's disease: a randomized, controlled trial. *J Am Geriatr Soc*. 2005; 53:793-802.

Meltze LJ, Hirume LS, Avis K, Montgomery-Downs H, Valentin J. Comparison of a Commercial Accelerometer with Polysomnography and Actigraphy in Children and Adolescents. *Sleep*. 2015 Aug 1;38(8):1323-30.

Miyazaki S, Itasaka Y, Ishikawa K, Togawa K. Acoustic analysis of snoring and the site of airway obstruction in sleep related respiratory disorders. *Acta Otolaryngol Suppl* 1998; 537 : 47-51.

Most EI, Aboudan S, Scheltens P, Van Someren EJ. Discrepancy between subjective and objective sleep disturbances in early- and moderate-stage Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2012; 20 : 460-7.

Mulin E, Zeitzer JM, Friedman L et al. Relationship between apathy and sleep disturbance in mild and moderate Alzheimer's disease: an actigraphic study. *J Alzheimers Dis*. 2011; 25 : 85-91.

Natale V, Innominato PF, Boreggiani M, Tonetti L, Filardi M, Parganiha A, Fabbri M, Martoni M, Lévi F. The difference between in bed and out bed activity as a behavioral marker of cancer patients: A comparative actigraphic study. *Chronobiol Int* 2015 Aug; 32(7):925-33.

Neola Gushway-Henry; Satish P. Gowda, ; Peter G. Polos,; Mitchell Rubinstein, ; Huzaifa Seidu, ; National Institute of Mental Health. Arousal and Regulatory Systems: Workshop Proceedings. 2013.

Oakley NR. Validation with polysomnography of the Sleepwatch sleep/ wake scoring algorithm used by the Actiwatch activity monitor system. Technical Report to Mini-Mitter Co., Inc.; 1997.

Newell J, Mairesse O, Verbanck P, Neu D. Is a one night stay in the lab really enough to conclude ? First night effect and night-to-night variability in polysomnographic recordings among different clinical population samples. *Psychiatry Res.* 2012 Dec 30;200 (2-3):795-801.

Ohayon MM, Carskadon MA, Guilleminault C, Vitiello MV. Meta-Analysis of Quantitative Sleep Parameters From Childhood to Old Age in Healthy Individuals: Developing Normative Sleep Values Across the Human Lifespan.

Okogbaa, O.G., R.L. Shell, and D. Filipusic, On the investigation of the neurophysiological correlates of knowledge worker mental fatigue using the EEG signal. *Appl Ergon*, 1994. 25(6): p. 355-65.

Ownby RL, Saeed M, Wohlgemuth W, Capasso R, Acevedo A, Peruyeras G, Sevush S. Caregiver reports of sleep problems in non-Hispanic white, Hispanic, and African American patients with Alzheimer dementia. *J Clin Sleep Med* 2010; 6:281-289.

Papadelis, C., Lthari C, Kourtidou-Papadeli C, Bamidis PD, Portouli E, Bekiaris E. Monitoring driver's sleepiness on-board for preventing road accidents. *Stud Health Technol Inform*, 2009. 150: p. 485-9.

Paquereau J, Elbaz M. (SFRMS 2015) Le Manuel AASM pour le codage du Sommeil et de événements associés. Règles terminologiques et spécifications techniques. Version française de l' American Academy Sleep of Medicine.

Partinen M., Kaprio J., Koskenvuo O-M, Putkonen P, Langinuaino H. Genetic and environmental determination of human sleep. *Sleep*, 1983, 6, 179-185.

Pépin JL, Lévy P, Lepaulle B, Brambilla C, Guilleminault C. Does oximetry contribute to the detection of apneic events ? Mathematical processing of the SaO₂ signal. *Chest* 1991. May; 99(5):1151-7.

Peter JH, Amend G, Stephan S, Jung W, Ockenga A, Himmelman H, von Wichert P. Therapy of sleep apnea with an evening dose of retard theophylline (Euphyllong). *Prax Klin Pneumol.* 1987 Oct : 41(10):433-7. German.

Peter-Derex L, Yammine P, Bastuji H and Croisile B. Sleep and Alzheimer disease. *Sleep Med Rev.* 2014 Apr 3. pii: S1087-0792(14)00040-9. doi: 10.1016/j.smrv.2014.03.007.

Philip P., Sagaspe P., Lagarde E., Léger D, Ohayon MM, Bioulac B, Boussuge J, Taillard J. Sleep disorders and accidental risk in a large group of regular registered highway drivers. *Sleep Med.*, 2010; 11 : 973-9.

Picchiatti DL, England SJ, Walters AS, Willis K, Verrico T, 'Periodic limb movement disorder and restless legs syndrome in children with attention-deficit hyperactivity disorder', *J Child Neurol* 1998; 13 : 588 -594.

Picchiatti DL, Underwood DJ, Farris WA, Walters AS, Shah MM, Dahl RE, Trubnick LJ, Bertocci MA, Wagner M, Hening WA, 'Further studies on periodic limb movement disorder and restless legs syndrome in children with attention-deficit hyperactivity disorder', *Mov Disord* 1999; 14 :1000 -1007.

Picot, A., S. Charbonnier, and A. Caplier, On-line automatic detection of driver drowsiness using a single electroencephalographic channel. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, 2008: p. 3864-7.

Picot, A., S. Charbonnier, and C. A. (2009) Monitoring Drowsiness On-line Using a Single Encephalographic Channel. *Biomedical Engineering*.

Pochard F, Lanore JJ, Bellivier F, Ferrand I, Mira JP, Belghith M, Brunet F, Dhainaut JF. Subjective psychological status of severity ill patients discharged from mechanical ventilation. *Clin Intensive Care*. 1995;6(2):57-61.

Powell N, Riley R, Guilleminault C, Troell R. A reversible uvulopalatal flap for snoring and sleep apnea syndrome. *Sleep*. 1996. Sep;19(7):593-9.

Punjabi N.M. epidemiology of adult obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc.*, 2008; 5 : 136-43.

Ramos AR, Dong C, Elkind MS, Boden-Albala B, Sacco RL, Rundek T, Wright CB. Association between sleep duration and the Mini-Mental Score: The Northern Manhattan Study. *J Clin Sleep Med* 2013; 9:669-673.

Rechtschaffen A, Kales A. A Manual of Standardized Terminology: Techniques and Scoring System for Sleep Stages of Human Subjects. Los Angeles, UCLA: Brain Information Service/Brain Research Institute, 1968.

Reyner, L.A. and J.A. Horne, Falling asleep whilst driving: are drivers aware of prior sleepiness? *Int J Legal Med*, 1998. 111(3): p. 120-3.

Roach, G.D., Darwent D, Sletten TL, Dawson D. Long-haul pilots use in-flight napping as a countermeasure to fatigue. *Appl Ergon*, 2011. 42(2): p. 214-8.

Ruehland WR, Rochford PD, O'Donoghue FJ, Pierce RJ, Singh P, Thornton AT. The new AASM criteria for scoring hypopneas: impact on the apnea hypopnea index. *Sleep*. 2009 Feb 1; 32(2) : 150-7.

Ruehland, W.R., O'Donoghue FJ, Pierce RJ, Thornton AT, Singh P, Copland JM, Stevens B, Rochford PD. The 2007 AASM recommendations for EEG electrode placement in polysomnography: impact on sleep and cortical arousal scoring. *Sleep*, 2011. 34(1): p. 73-81.

Sadeh A, Alster J, Urbach D, Lavie P. Actigraphically based automatic bedtime sleep-wake scoring: validity and clinical applications. *J Ambulatory Monitoring*. 1989; 2 : 209–16.

Sadeh A, Hauri PJ, Kripke DF, Lavie P. The role of actigraphy in the evaluation of sleep disorders, *Sleep* 1995; 18(4) :288-302.

Sadeh A. The role and validity of actigraphy in sleep medicine: an update. *Sleep Med Rev*. 2011; 15 : 259–67.

Sahayadhas, A., Sundaraj K, Murugappan M. Detecting driver drowsiness based on sensors: a review. *Sensors (Basel)*, 2012. 12(12): p. 16937-53.

Samel, A., H.M. Wegmann, and M. Vejvoda, Aircrew fatigue in long-haul operations. *Accid Anal Prev*, 1997. 29(4): p. 439-52.

Santé connectée: de la santé à la santé connectée. Le Livre Blanc du Conseil national de l'Ordre des médecins. Janvier 2015.

Shin HY, Han HJ, Shin DJ et al. Sleep problems associated with behavioral and psychological symptoms as well as cognitive functions in Alzheimer's disease. *J Clin Neurol*. 2014; 10 : 203-9.

So, K., Buckley, P., Adamson, TM., Horne, RS. Actigraphy correctly predicts sleep behavior in infants who are younger than six months, when compared with polysomnography, *Pediatr Res Oct* 2005; 58(4):761-765.

So, K., Buckley, P., Adamson, TM., Horne, RS. 'Actigraphy correctly predicts sleep behavior in infants who are younger than six months, when compared with polysomnography', *Pediatr Res Oct* 2005; 58(4) :761-765.

Stefansson H, Rye DB, Hicks A, Petursson H, Ingason A, Thorgeirsson TE, Palsson S, Sigmundsson A, Thambisetty M, Hardarson GA, Kristjansson K, Gudmundsson LJ, Thorsteinsdottir U, Kong A, Gulcher JR, Gudbjartsson D, Stefansson K. A genetic risk factor for periodic limb movements in sleep. *N Engl J Med*. 2007; 357 : 639-47.

Strijkstra, A.M., Beersma DG, Dwyer B, Halbesma N, Daan S., Subjective sleepiness correlates negatively with global alpha (8-12 Hz) and positively with central frontal theta (4-8 Hz) frequencies in the human resting awake electroencephalogram. *Neurosci Lett*, 2003. 340(1): p. 17-20.

Sushanth Bhat, ; Ambra Ferraris, ; Divya Gupta, ; Mona Mozafarian, ; Vincent A. DeBari, ; Sudhansu Chokroverty. Is There a Clinical Role For Smartphone Sleep Apps? Comparison of Sleep Cycle Detection by a Smartphone Application to Polysomnography? *Journal of Clinical Sleep Medicine*, Vol. 11, No. 7, 2015.

Sullivan C, Issa F, Berthon-Jones M, Eves L. Reversal of obstructive sleep apnea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet* 1:862-865, 1981.

Timothy Morgenthaler, MD, Cathy Alessi, MD, Leah Friedman, PhD, Judith Owens, MD, Vishesh Kapur, MD Brian Boehlecke, MD, Terry Brown, DO, Andrew Chesson, Jr., MD, Jack Coleman, MD, Teofilo Lee- Chiong, MD, Jeffrey Pancer, DDS, Todd J. Swick, MD. Practice Parameters for the Use of Actigraphy in the Assessment of Sleep and Sleep Disorders: An Update for 2007. Standards of Practice Committee, American Academy of Sleep Medicine.

Tsai, P.Y., et al., A portable device for real time drowsiness detection using novel active dry electrode system. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, 2009. 2009: p. 3775-8.

Université Paris Descartes. Diplôme Universitaire les technologies du sommeil et de la vigilance. [http://www.scfc.parisdescartes.fr/index.php/descartes/formations/medecine/sommeil/du-les-technologies-du-sommeil-et-de-la-vigilance/\(language\)/fre-FR](http://www.scfc.parisdescartes.fr/index.php/descartes/formations/medecine/sommeil/du-les-technologies-du-sommeil-et-de-la-vigilance/(language)/fre-FR).

Van Someren EJW, Kessler A, Mirmiran M, Swaab DF. Indirect bright light improves circadian rest-activity rhythm disturbances in demented patients. *Biological psychiatry*, Vol 41, Issue 9 1997, p 955-963.

Van Someren EJW, Lazon RH, Vonk BF, Mirmiran M, Swaab DF. Gravitational artefact in frequency spectra of movement acceleration: implications for actigraphy in young and elderly subjects. *J Neurosci Methods*. 1996; 65 : 55–62.

Van Someren EJW, Swaab DF, Colenda CC, Cohen W, McCall WW, Rosenquist PB. Bright light therapy: improved sensitivity to its effects on rest-activity rhythms in Alzheimer patients by application of nonparametric methods. *Chronobiol. Int.*, 1999 16; 505-18.

Van Someren EJW. Improving actigraphic sleep estimates in insomnia and dementia: how many nights? *J. Sleep Res.* 2007; 16: 269-75.

Vennelle M, White S, Riha RL, Mackay TW, Engleman HM, Douglas NJ. Randomized controlled trial of variable-pressure versus fixed-pressure continuous positive airway pressure (CPAP) treatment for patients with obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome (OSAHS). *Sleep*. 2010 Feb 1; 33(2):267-71.

W.Witting, IH Kwa, P. Eikelenboom, M. Mirmiran, DF Swaab. Alterations in the circadian rest-activity rhythm in aging and Alzheimer's disease *Biol Psychiatry* 1990 ; 27 :563-572.

Waternberg N, Tziperman B, Dabby R, Hasan M, Zehavi L, Lerman-Sagie T. Adding video recording increases the diagnostic yield of routine EEGs in children with frequent paroxysmal events, *Epilepsia* 2005; 46(5) :716-719.

Wegmann, H.M., Gundel A, Naumann M, Samel A, Schwartz E, Vejvoda M. Sleep, sleepiness, and circadian rhythmicity in aircrews operating on transatlantic routes. *Aviat Space Environ Med*, 1986. 57(12 Pt 2): p. B53-64.

Wever R-A. Characteristics of circadian rhythms in human functions. *J. Neural Trans.*, 1986, Suppl. 21, 323-373.

WHO. MHealth New horizons for health through mobile technologies, Global Observatory for eHealth series, Volume 3, 2011.

Wilson K, Stoohs RA, Mulrooney TF, Johnson LJ, Guilleminault C, Huang Z. The snoring spectrum: acoustic assessment of snoring sound intensity in 1,139 individuals undergoing polysomnography. *Chest* 1999; 115 : 762-70.

Wright, N. and A. McGown, Involuntary sleep during civil air operations: wrist activity and the prevention of sleep. *Aviat Space Environ Med*, 2004. 75(1): p. 37-45.

Wright, N. and A. McGown, Vigilance on the civil flight deck: incidence of sleepiness and sleep during long-haul flights and associated changes in physiological parameters. *Ergonomics*, 2001. 44(1): p. 82-106.

Wright, N., Powell D, McGown A, Broadbent E, Loft P., Avoiding involuntary sleep during civil air operations: validation of a wrist-worn alertness device. *Aviat Space Environ Med*, 2005. 76(9): p. 847-56.

Yen, J.R., , Investigation of fatigue issues on different flight operations *J transport Manag*, 2009. 5(5): p. 236-40.

Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002 May 1; 165(9) : 1217-39. Review.

